

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jardiance 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
Jardiance 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jardiance 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi tabletti sisältää 10 mg empagliflotsiinia.

Apuaineet, joiden vaikutukset tunnetaan

Yksi tabletti sisältää laktoosimonohydraattia, joka vastaa 154,3 mg vedetöntä laktoosia.

Jardiance 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi tabletti sisältää 25 mg empagliflotsiinia.

Apuaineet, joiden vaikutukset tunnetaan

Yksi tabletti sisältää laktoosimonohydraattia, joka vastaa 107,4 mg vedetöntä laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Jardiance 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

Pyöreä, vaaleankeltainen, kaksoiskupera, viistoreunainen kalvopäällysteinen tabletti, jossa on toisella puolella merkintä ”S10” ja toisella puolella Boehringer Ingelheimin logo (tabletin halkaisija: 9,1 mm).

Jardiance 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

Soikea, vaaleankeltainen, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jossa on toisella puolella merkintä ”S25” ja toisella puolella Boehringer Ingelheimin logo (tabletin pituus: 11,1 mm, tabletin leveys: 5,6 mm).

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tyypin 2 diabetes

Jardiance on tarkoitettu tyypin 2 diabeteksen hoitoon aikuispotilaille, joilla sairaus ei ole riittävässä hoitotasapainossa, seuraavasti:

Liikunnan ja ruokavalioidon ohella

- monoterapiana, kun metformiinia ei sietokyvyttömyyden takia pidetä sopivana vaihtoehtona

- muiden diabeteksen hoitoon tarkoitettujen lääkevalmisteiden lisänä
Tutkimustulokset eri yhdistelmähoidoista, vaikutuksista glukoositasapainoon ja sydän- ja verisuonitapahtumiin sekä tutkimuspopulaatioista on luettavissa kohdissa 4.4, 4.5 ja 5.1.

Sydämen vajaatoiminta

Jardiance on tarkoitettu oireisen kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoitoon aikuisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Tyypin 2 diabetes

Suosittelut aloitusannos empagliflotsiinia on 10 mg kerran vuorokaudessa monoterapiana ja yhdistelmähoidossa muiden diabeteksen hoitoon tarkoitettujen lääkevalmisteiden kanssa. Annos voidaan nostaa 25 mg:aan kerran vuorokaudessa potilaille, jotka sietävät empagliflotsiinia 10 mg kerran vuorokaudessa ja joiden eGFR on ≥ 60 ml/min/1,73 m² ja jotka tarvitsevat parempaa glukoositasapainoa. Enimmäisannos on 25 mg vuorokaudessa (ks. alla ja kohta 4.4).

Sydämen vajaatoiminta

Suosittelut annos empagliflotsiinia on 10 mg kerran vuorokaudessa.

Kaikki käyttöaiheet

Kun empagliflotsiinia käytetään yhdessä sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa, voidaan harkita sulfonyyliurean tai insuliinin annoksen pienentämistä hypoglykemian riskin pienentämiseksi (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Jos potilas unohtaa ottaa annoksen, hänen pitää ottaa se heti muistaessaan. Kaksinkertaista annosta ei kuitenkaan saa ottaa saman vuorokauden aikana.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla empagliflotsiinin glukoositasapainoa parantava teho riippuu munuaisten toiminnasta. Kardiovaskulaarisen riskin vähentämiseksi tavanomaisen hoidon lisänä on käytettävä 10 mg:n empagliflotsiiniannosta kerran päivässä potilaille, joiden eGFR on alle 60 ml/min/1,73 m² (ks. taulukko 1). Empagliflotsiinin glukoosipitoisuutta alentava teho on heikentynyt potilailla, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, ja todennäköisesti puuttuu kokonaan potilailta, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta. Jos glykeeminen lisähoito on tarpeen, näiden potilaiden hoitoon on harkittava muiden veren glukoosipitoisuutta alentavien lääkeaineiden lisäämistä. Suositukset annoksen muuttamisesta eGFR- tai CrCl-arvon perusteella on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1: Annoksen muuttamissuosituks^a

Käyttöaihe	eGFR [ml/min/1,73 m ²] tai CrCl [ml/min]	Kokonaisvuorokausiannos
Tyypin 2 diabetes	≥ 60	Aloitusannos on 10 mg empagliflotsiinia. Jos potilas sietää 10 mg:n empagliflotsiiniannosta ja tarvitsee parempaa glukoositasapainoa, empagliflotsiiniannos voidaan nostaa 25 mg:aan.
	45 – < 60	Aloitusannos on 10 mg empagliflotsiinia. ^b Jos potilas saa jo Jardiance-valmistetta, empagliflotsiinihoitoa jatketaan annoksella 10 mg.
	30 – < 45 ^b	Aloitusannos on 10 mg empagliflotsiinia. Jos potilas saa jo Jardiance-valmistetta, empagliflotsiinihoitoa jatketaan annoksella 10 mg.
	< 30	Empagliflotsiinihoitoa ei suositella.
Sydämen vajaatoiminta (tyypin 2 diabeteksen kanssa tai ilman)	≥ 20	Suosittelun annos on 10 mg empagliflotsiinia vuorokaudessa.
	< 20	Rajallisten tietojen vuoksi empagliflotsiinihoitoa ei suositella.

^a Ks. kohdat 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2

^b Potilaat, joilla on tyypin 2 diabetes ja todettu sydän- ja verisuonitauti

Sydämen vajaatoiminnassa (riippumatta siitä, onko potilaalla myös tyypin 2 diabetes vai ei) empagliflotsiinihoito voidaan aloittaa tai sitä voidaan jatkaa annoksella 10 mg niin kauan kuin eGFR on vähintään 20 ml/min/1,73 m² tai CrCl on vähintään 20 ml/min.

Empagliflotsiinihoitoa ei saa antaa, jos potilas sairastaa loppuvaiheen munuaistautia tai jos potilas saa dialyysihoitoa. Valmisteen käytöstä tässä potilasryhmässä ei ole riittävästi tietoa (ks. kohdat 4.4, 5.1 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Empagliflotsiinihoito on suurempaa vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Kokemusta vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta on vähän, eikä sen käyttöä näin ollen suositella tässä potilasryhmässä (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät potilaat

Annosta ei suositella muutettavan iän perusteella. 75-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla on otettava huomioon suurempi nestehukan riski (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Pediatriset potilaat

Empagliflotsiinin turvallisuutta ja tehoa lapsilla ja nuorilla ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Tabletit voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai tyhjään mahaan, ne niellään kokonaisina veden kanssa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ketoasidoosi

Harvinaisia, toisinaan henkeä uhanneita tai kuolemaan johtaneita ketoasidoosin tapauksia on raportoitu diabetespotilailla, joita on hoidettu SGLT2:n estäjillä, mukaan lukien empagliflotsiini. Ketoasidoosi oli monissa näistä tapauksista epätyypillistä siten, että verensokeripitoisuuksien havaittiin olevan vain kohtalaisesti suurentuneet, alle 14 mmol/l (250 mg/dl). Ei tiedetä, onko ketoasidoosin ilmeneminen todennäköisempää suuremmilla empagliflotsiiniannoksilla.

Jos potilaalla on epäspesifisiä oireita, kuten pahoinvointia, oksentelua, ruokahaluttomuutta, vatsakipua, voimakasta janoa, hengitysvaikeuksia, sekavuutta, epätavallista uupumusta tai uneliaisuutta, ketoasidoosin riski on otettava huomioon. Potilaita tulee tutkia ketoasidoosin varalta välittömästi, jos näitä oireita ilmenee, veren glukoosipitoisuudesta huolimatta.

Jos potilaalla epäillään tai todetaan ketoasidoosi, hoito SGLT2:n estäjillä pitää heti lopettaa.

Hoito on keskeytettävä potilailla, jotka joutuvat sairaalahoitoon suuren kirurgisen toimenpiteen tai äkillisen vakavan sairauden takia. Näillä potilailla suositellaan ketonien seuranta. Ketonipitoisuus kannattaa mitata verestä eikä virtsasta. Hoito Jardiance-valmisteella voidaan aloittaa uudelleen, kun ketonipitoisuus on normaali ja potilaan tila on jälleen vakaa.

Potilaan ketoasidoosille altistavat aiemmat sairaudet pitää ottaa huomioon ennen kuin hoito SGLT2:n estäjillä aloitetaan.

Ketoasidoosin riski saattaa olla suurempi potilailla, joilla on pieni beetasolujen toimintareservi (esim. aikuisen piilevä autoimmuunidiabetes (LADA), tyypin 2 diabetesta sairastavat potilaat, joilla on pieni C-peptidipitoisuus, tai haimatulehdusta aiemmin sairastaneet potilaat); potilailla, joilla on ruoan saantia rajoittava sairaus tai vaikea elimistön nestevajaus; potilailla, joiden insuliiniannosta on pienennetty sekä potilailla, joilla on akuutin sairauden, leikkaustoimenpiteen tai alkoholin väärinkäytön vuoksi lisääntynyt insuliinintarve. SGLT2:n estäjien käytössä näiden potilasryhmien hoitoon pitää olla varovainen.

SGLT2:n estäjähoidon aloittamista uudelleen ei suositella, jos potilaalla on aiemmin ollut ketoasidoosi SGLT2:n estäjähoidon aikana, paitsi jos tunnistetaan jokin toinen ketoasidoosia edistävä tekijä ja se on hävinnyt.

Jardiance-valmistetta ei pidä käyttää potilaille, joilla on tyypin 1 diabetes. Tyypin 1 diabetesta sairastavilla potilailla tehdystä kliinisestä tutkimusohjelmasta saatujen tietojen mukaan ketoasidoosin esiintyvyys suureni lumelääkkeeseen verrattuna yleiseksi potilailla, jotka saivat 10 mg ja 25 mg empagliflotsiinia insuliinin lisänä.

Munuaisten vajaatoiminta

Tyypin 2 diabeteksen hoidossa empagliflotsiinin vuorokausiannos on rajoitettu 10 mg:aan, jos potilaan eGFR on alle 60 ml/min/1,73 m² tai CrCl < 60 ml/min (ks. kohta 4.2). Empagliflotsiinihoitoa ei suositella, jos eGFR on alle 30 ml/min/1,73 m² tai CrCl alle 30 ml/min.

Sydämen vajaatoiminnan hoidossa Jardiance-hoitoa ei suositella potilaille, joiden eGFR on < 20 ml/min/1,73 m².

Empagliflotsiinia ei tule käyttää, jos potilas sairastaa loppuvaiheen munuaistautia tai jos potilas saa dialyysihoitoa. Valmisteen käytöstä tässä potilasryhmässä ei ole riittävästi tietoa (ks. kohdat 4.2, 5.1 ja 5.2).

Munuaisten toiminnan seuraaminen

Munuaisten toimintaa on suositeltavaa arvioida seuraavasti:

- Ennen empagliflotsiinin aloittamista ja säännöllisin väliajoin hoidon aikana, ts. ainakin vuosittain (ks. kohdat 4.2, 4.8, 5.1 ja 5.2)
- Ennen minkään sellaisen samanaikaisesti käytettävän lääkevalmisteen käytön aloittamista, jolla voi olla haitallinen vaikutus munuaisten toimintaan.

Nestehukan riski

Perustuen SGLT-2-estäjien vaikutustapaan, glukosuriaan liittyvä osmoottinen diureesi voi johtaa verenpaineen lievään laskuun (ks. kohta 5.1). Varovaisuutta on siksi noudatettava potilailla, joilla empagliflotsiinin aiheuttama verenpaineen aleneminen voi muodostaa riskin, kuten potilailla, joilla tiedetään olevan sydän- ja verisuonitauti, potilailla, joilla on verenpainelääkitys ja anamneesissa hypotensio, tai 75-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla.

Kun empagliflotsiinia käyttävillä potilailla on sairauksia, jotka voivat johtaa nesteen menetykseen (esim. ruoansulatuskanavan sairaus), suositellaan nestetasapainon huolellista seuranta (esim. lääkärintarkastus, verenpainemittaukset, laboratoriotutkimukset mukaan lukien hematokriitti) ja elektrolyyttitasapainon seuranta. Empagliflotsiinihoidon tilapäistä keskeyttämistä on harkittava, kunnes nesteen menetys on korjattu.

Iäkkäät potilaat

Empagliflotsiinin vaikutus, glukoosin erittyminen virtsaan, liitetään osmoottiseen diureesiin, joka saattaa vaikuttaa nesteytykseen. 75-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla saattaa olla lisääntynyt riski nestehukkaan. Empagliflotsiinihoitoa saaneilla potilailla oli enemmän nestehukkaan liittyviä haittavaikutuksia kuin lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla (ks. kohta 4.8). Siksi näiden potilaiden kohdalla on kiinnitettävä erityistä huomiota nesteen nauttimiseen, jos he käyttävät samanaikaisesti lääkkeitä, jotka voivat aiheuttaa nestehukkaa (esim. diureetteja, ACE:n estäjiä).

Komplisoituneet virtsatieinfektiot

Komplisoituneita virtsatieinfektioita mukaan lukien pyelonefriitti ja urosepsis on raportoitu empagliflotsiinia saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Empagliflotsiinin tilapäistä keskeyttämistä on harkittava potilailla, joilla on komplisoituneita virtsatieinfektioita.

Välilihan nekrotisoiva faskiitti (Fournier'n gangreeni)

Välilihan nekrotisoivan faskiitin (tämä tunnetaan myös nimellä Fournier'n gangreeni) tapauksista on ilmoitettu nais- ja miespuolisilla diabetespotilailla, jotka käyttävät SGLT2:n estäjiä. Tämä on harvinainen, mutta vakava ja mahdollisesti hengenvaarallinen tapahtuma, joka edellyttää kiireellistä leikkausta ja antibioottihoitoa.

Potilaita on kehoitettava kääntymään lääkärin puoleen, jos heillä on kipua, aristusta, punoitusta tai turvotusta genitaal- tai perineaalialueella ja tähän liittyy kuumetta tai huonovointisuutta. Huomatkaa, että nekrotisoivaa faskiittia voi edeltää urogenitaali-infektio tai perineaaliabsessi. Jos Fournier'n gangreenia epäillään, Jardiance-valmisteen käyttö on keskeytettävä ja hoito (mukaan lukien antibioottihoito ja puhdistusleikkaus) on aloitettava.

Alaraajan amputaatiot

Pitkän aikavälin kliinisissä tutkimuksissa toisella SGLT2:n estäjällä on havaittu alaraajan (pääasiallisesti varpaan) amputaatioiden määrän lisääntymistä. Ei tiedetä, onko kyseessä lääkeluokkaan liittyvä vaikutus. Kuten kaikkien diabetespotilaiden kohdalla, on tärkeää antaa potilaille neuvoja säännöllisestä ehkäisevästä jalkahoidosta.

Maksavaurio

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu maksavaurioita empagliflotsiinia käytettäessä. Syy-yhteyttä empagliflotsiinin ja maksavaurion välillä ei ole osoitettu.

Kohonnut hematokriitti

Hematokriitin kohoamista havaittiin empagliflotsiinihoidon yhteydessä (ks. kohta 4.8).

Krooninen munuaistauti

Empagliflotsiinin käytöstä on saatu kokemusta diabeteksen hoidossa potilailla, joilla on krooninen munuaistauti (eGFR \geq 30 ml/min/1,73 m²) ja jolla on tai ei ole albuminuriaa. Albuminuriapotilailla empagliflotsiinihoidosta voi olla enemmän hyötyä.

Infiltratiivinen sairaus tai takotsubo-kardiomyopatia

Potilaita, joilla on infiltratiivinen sairaus tai takotsubo-kardiomyopatia, ei ole spesifisesti tutkittu. Siksi tehoa näiden potilaiden hoidossa ei ole varmistettu.

Virtsan laboratoriotutkimukset

Jardiance-valmisteen toimintamekanismin vuoksi potilaiden virtsan glukoosimääritys on positiivinen.

Häiriöt 1,5-anhydroglusitolin (1,5-AG) määrittämisessä

Glukoositasapainon seuranta 1,5-AG-määrittämisellä ei suositella, sillä SGLT2:n estäjiä käyttäviltä potilailta 1,5-AG-määrittämisellä mitatut arvot eivät luotettavasti kuvaa glukoositasapainoa. Vaihtoehtoisten menetelmien käyttöä glukoositasapainon seurantaan suositellaan.

Laktoosi

Tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Natrium

Yksi tabletti sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Diureetit

Empagliflotsiini saattaa lisätä tiatsidien ja loop-diureettien diureettista vaikutusta ja lisätä elimistön kuivumisen ja hypotension riskiä (ks. kohta 4.4).

Insuliini ja insuliinin eritystä lisäävät lääkeaineet

Insuliini ja insuliinin eritystä lisäävät lääkeaineet, kuten sulfonyyliureat, saattavat lisätä hypoglykemian riskiä. Insuliinin tai insuliinin eritystä lisäävän lääkeaineen pienempi annos saattaa siksi olla tarpeen hypoglykemiariskin pienentämiseksi, kun sitä käytetään empagliflotsiinin kanssa (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset empagliflotsiiniin

In vitro -tulokset viittaavat siihen, että empagliflotsiini metaboloituu ihmisillä ensisijaisesti glukuronidaatiolla uridiini-5'-difosfoglukuronosyylitransferaasien UGT1A3:n, UGT1A8:n, UGT1A9:n ja UGT2B7:n vaikutuksesta. Empagliflotsiini on ihmisen sisäänotto-kuljettajaproteiinien OAT3:n, OATP1B1:n ja OATP1B3:n substraatti, mutta ei OAT1:n tai OCT2:n substraatti. Empagliflotsiini on P-glykoproteiinin (P-gp) ja rintasyöpäresistenssiproteiinin (BCRP) substraatti.

Kun empagliflotsiinia annettiin UGT-entsyymien ja OAT3:n estäjän probenesidin kanssa, empagliflotsiinin huippupitoisuudet plasmassa (C_{max}) nousivat 26 % ja pitoisuus-aika-käyrän alle jäävä pinta-ala (AUC) suureni 53 %. Näitä muutoksia ei pidetty kliinisesti merkittävänä.

UGT:n induktion (esim. rifampisiinin tai fenytoiinin aiheuttaman induktion) vaikutusta empagliflotsiiniin ei ole tutkittu. Samanaikaista hoitoa tunnettujen UGT-entsyymien induosorien kanssa ei suositella mahdollisen tehoa alentavan vaikutuksen vuoksi. Jos UGT-entsyymien induosoreja joudutaan antamaan samanaikaisesti, glukoositasapainoa on syytä seurata Jardiance-valmisteeseen vasteen arvioimiseksi.

Yhteisvaikutustutkimus gemfibrotsiilin kanssa, joka on OAT3- ja OATP1B1/1B3-kuljettajaproteiinien *in vitro* -estäjä, osoitti että empagliflotsiinin C_{max} nousi 15 % ja AUC suureni 59 % yhtäaikaisen käytön jälkeen. Näitä muutoksia ei pidetty kliinisesti merkittävänä.

OATP1B1/1B3-kuljettajaproteiinin estäminen samanaikaisesti annetun rifampisiinin avulla nosti empagliflotsiinin C_{max} -arvoa 75 % ja AUC-arvoa 35 %. Näitä muutoksia ei pidetty kliinisesti merkittävänä.

Empagliflotsiinaltistus oli samankaltaista annettaessa yhdessä P-gp:n estäjän verapamiilin kanssa ja ilman verapamiilia. Tämä viittaa siihen, että P-gp:n estämisellä ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta empagliflotsiiniin.

Yhteisvaikutustutkimusten tulokset viittaavat siihen, että samanaikaisesti annetut metformiini, glimepiridi, pioglitatsoni, sitagliptiini, linagliptiini, varfariini, verapamiili, ramipriili, simvastatiini, torasemidi tai hydroklooritiatsidi eivät vaikuttaneet empagliflotsiinin farmakokinetiikkaan.

Empagliflotsiinin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Empagliflotsiini saattaa lisätä litiumin erittymistä munuaisten kautta, ja veren litiumpitoisuudet saattavat pienentyä. Seerumin litiumpitoisuutta on seurattava useammin empagliflotsiinihoidon aloittamisen ja annosmuutosten jälkeen. Potilas tulee ohjata litiumia määränneen lääkärin vastaanotolle seerumin litiumpitoisuuden seurantaan varten.

In vitro -tutkimusten perusteella empagliflotsiini ei estä, inaktivoi tai indusoi CYP450-isoformeja. Empagliflotsiini ei estä UGT1A1:tä, UGT1A3:a, UGT1A8:aa, UGT1A9:ää eikä UGT2B7:ää. Yhteisvaikutukset merkittävimpien CYP450- ja UGT-isoformien kanssa ovat epätodennäköisiä, kun empagliflotsiinia annetaan samanaikaisesti näiden entsyymien substraattien kanssa.

Empagliflotsiini ei estä P-gp:tä terapeuttisilla annoksilla. *In vitro* -tutkimusten perusteella on epätodennäköistä, että empagliflotsiinilla olisi yhteisvaikutuksia sellaisten vaikuttavien aineiden kanssa, jotka ovat P-gp:n substraatteja. Kun digoksiinia, P-gp:n substraattia, annettiin empagliflotsiinin kanssa digoksiinin AUC suureni 6 % ja C_{max} 14 %. Näitä muutoksia ei pidetty kliinisesti merkittävänä.

Empagliflotsiini ei estä ihmisen sisäänotto-kuljettajaproteiineja kuten OAT3:a, OATP1B1:tä ja OATP1B3:a *in vitro* kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla plasmassa, ja näin ollen lääkeaineiden väliset yhteisvaikutukset näiden sisäänotto-kuljettajaproteiinien substraattien kanssa ovat epätodennäköisiä.

Terveillä tutkimushenkilöillä tehtyjen yhteisvaikutustutkimusten tiedot viittaavat siihen, että empagliflotsiinilla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta metformiinin, glimepiridin, pioglitatsonin, sitagliptiinin, linagliptiinin, simvastatiinin, varfariinin, ramipriilin, digoksiinin, diureettien ja oraalisten ehkäisyvalmisteiden farmakokinetiikkaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja empagliflotsiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeiden mukaan empagliflotsiini läpäisee istukan raskauden myöhäisvaiheessa hyvin rajallisessa määrin, mutta sillä ei vaikutu olevan suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia varhaiseen alkion kehitykseen.

Eläinkokeissa on kuitenkin havaittu haittavaikutuksia postnataaliseen yksilönkehitykseen (ks. kohta 5.3). Varovaisuussyistä on suositeltavaa välttää Jardiance-valmisteen käyttöä raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö empagliflotsiini ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet empagliflotsiinin erittyvän rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Jardiance-valmistetta ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Jardiance-valmisteen vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria hedelmällisyydelle haitallisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Jardiance-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaita on neuvottava noudattamaan varovaisuutta hypoglykemian välttämiseksi ajamisen ja koneiden käytön aikana, erityisesti kun Jardiance-valmistetta käytetään sulfonyyliurean ja/tai insuliinin kanssa.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Tyypin 2 diabetes

Kaikkiaan 15 582 tyypin 2 diabetesta sairastavaa potilasta osallistui klinisiin tutkimuksiin, joissa arvioitiin empagliflotsiinin turvallisuutta. 10 004 potilasta sai empagliflotsiinia joko ainoana lääkkeenä tai metformiinin, sulfonyyliurean, pioglitatsonin, DPP-4:n estäjien tai insuliinin kanssa.

Kuuteen lumekontrolloituun 18–24 viikon pituiseen tutkimukseen osallistui 3 534 potilasta, joista 1 183 hoidettiin lumelääkkeellä ja 2 351 empagliflotsiinilla. Empagliflotsiinilla hoidettujen potilaiden haittatahtumien kokonaisuus oli samankaltainen kuin lumelääkkeellä. Useimmin raportoitu haittavaikutus oli hypoglykemia yhdistelmähoitona sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa käytettynä (katso valittujen haittavaikutusten kuvaus).

Sydämen vajaatoiminta

EMPEROR-tutkimuksiin osallistui sydämen vajaatoimintapotilaita, joilla oli joko alentunut ejektiofraktio (N = 3 726) tai säilynyt ejektiofraktio (N = 5 985) ja jotka saivat 10 mg empagliflotsiinia tai lumelääkettä. Noin puolella potilaista oli tyypin 2 diabetes. Yleisin haittavaikutus yhdistetyissä EMPEROR-Reduced- ja EMPEROR-Preserved-tutkimuksissa oli nestehukka (empagliflotsiini 10 mg: 11,4 %; lumelääke: 9,7 %).

Empagliflotsiinin yleinen turvallisuusprofiili oli yleisesti ottaen johdonmukainen tutkituissa käyttöaiheissa.

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Elinjärjestelmäluokan ja MedDRA-termien perusteella luokitellut haittavaikutukset, jotka ilmoitettiin empagliflotsiinia lumekontrolloiduissa tutkimuksissa saaneilla potilailla, esitetään alla olevassa taulukossa (taulukko 2).

Haittavaikutukset on lueteltu absoluuttisen esiintyvyyden mukaisesti. Esiintyvyydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) tai hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 2: Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista (MedDRA) lumekontrolloiduissa tutkimuksissa ja myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä käytössä

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
<i>Infektiot</i>		Vaginan kandidiaasi, vulvovaginiitti, balaniitti ja muu genitaali-infektio ^a Virtsatieinfektio (mukaan lukien pyelonefriitti ja urosepsis) ^a		Välilihan nekrotisoiva faskiitti (Fournier'n gangreeni) *	
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Hypoglykemia (käytettäessä sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa) ^a	Jano	Diabeettinen ketoasidoosi*		
<i>Ruoansulatuskanava</i>		Ummetus			
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>		Kutina (yleinen) Ihottuma	Urtikaria Angioedeema		
<i>Verisuonisto</i>	Nestehukka ^a				
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>		Lisääntynyt virtsaaminen ^a	Dysuria		Tubulo-interstitiaalinen nefriitti
<i>Tutkimukset</i>		Kohonnut seerumin lipidiarvot ^a	Kohonnut veren kreatiniinipitoisuus / Alentunut glomerulusten suodatusnopeus ^a Kohonnut hematokriitti ^a		

^a katso lisätietoja alla olevista alakohdista

* ks. kohta 4.4

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Hypoglykemia

Hypoglykemian esiintyvyys tutkimuksissa riippui potilaalla käytöstä olleesta taustalääkityksestä ja se oli samanlainen empagliflotsiinia ja lumelääkettä monoterapiana saaneiden potilaiden ryhmässä, yhdistettynä metformiiniin, yhdistettynä pioglitatsoniin metformiinin kanssa tai ilman, linagliptiinin ja metformiinin kanssa ja yhdistettynä käypään hoitoon ja empagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmähoitossa potilailla, jotka eivät aiemmin olleet saaneet lääkehoitoa, verrattuna potilaisiin, joita hoidettiin empagliflotsiinilla ja metformiinilla yksittäisinä ainesosina. Esiintymistiheyden havaittiin lisääntyvän yhdistettynä metformiinin ja sulfonyyliurean kanssa (empagliflotsiini 10 mg: 16,1 %, empagliflotsiini 25 mg: 11,5 %, lumelääke: 8,4 %), yhdistettynä perusinsuliiniin metformiinin kanssa tai ilman ja sulfonyyliurean kanssa tai ilman (empagliflotsiini 10 mg: 19,5 %, empagliflotsiini 25 mg: 28,4 %, lumelääke: 20,6 % 18 viikon pituisen aloitushoidon aikana, kun insuliiniannosta ei voitu säätää; empagliflotsiini 10 mg ja 25 mg: 36,1 %, lumelääke 35,3 % 78 viikon pituisen tutkimuksen aikana) ja yhdistettynä monipistosinsuliinihoitoon metformiinin kanssa tai ilman (empagliflotsiini 10 mg: 39,8 %, empagliflotsiini 25 mg: 41,3 %, lumelääke: 37,2 % ensimmäisten 18 hoitoviikon aikana, kun insuliinia ei voitu säätää; empagliflotsiini 10 mg: 51,1 %, empagliflotsiini 25 mg: 57,7 %, lumelääke: 58 % 52 viikon pituisen tutkimuksen aikana).

Sydämen vajaatoimintaa koskeneissa EMPEROR-tutkimuksissa hypoglykemian esiintyvyys oli samankaltainen, kun hoitoa annettiin yhdistettynä sulfonyyliureaan tai insuliiniin (empagliflotsiini 10 mg: 6,5 %; lumelääke: 6,7 %).

Merkittävä hypoglykemia (hoitoa vaativat tapahtumat)

Merkittävän hypoglykemian ei havaittu lisääntyvän empagliflotsiinia monoterapiana saaneilla potilailla verrattuna lumelääkettä monoterapiana saaneisiin potilaisiin, metformiiniin yhdistettynä, metformiiniin ja sulfonyyliureaan yhdistettynä, pioglitatsoniin yhdistettynä metformiinin kanssa tai ilman, linagliptiinin ja metformiinin kanssa, yhdistettynä käypään hoitoon ja empagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmähoitossa potilailla, jotka eivät aiemmin olleet saaneet lääkehoitoa, verrattuna potilaisiin, joita hoidettiin empagliflotsiinilla ja metformiinilla yksittäisinä ainesosina. Esiintyvyys lisääntyi yhdistettäessä perusinsuliiniin metformiinin kanssa tai ilman ja sulfonyyliurean kanssa tai ilman (empagliflotsiini 10 mg: 0 %, empagliflotsiini 25 mg: 1,3 %, lumelääke: 0 % 18 viikon pituisen aloitushoidon aikana kun insuliiniannosta ei voitu säätää; empagliflotsiini 10 mg: 0 %, empagliflotsiini 25 mg: 1,3 %, lumelääke 0 % 78 viikon pituisen tutkimuksen aikana) ja yhdistettynä monipistosinsuliinihoitoon metformiinin kanssa tai ilman (empagliflotsiini 10 mg: 0,5 %, empagliflotsiini 25 mg: 0,5 %, lumelääke: 0,5 % ensimmäisten 18 hoitoviikon aikana, kun insuliinia ei voitu säätää; empagliflotsiini 10 mg: 1,6 %, empagliflotsiini 25 mg: 0,5 %, lumelääke: 1,6 % 52 viikon pituisen tutkimuksen aikana).

Sydämen vajaatoimintaa koskeneissa EMPEROR-tutkimuksissa merkittävän hypoglykemian esiintyvyys diabetespotilailla oli samankaltainen riippumatta siitä, annettiinko potilaille empagliflotsiinia vai lumelääkettä yhdistettynä sulfonyyliureaan tai insuliiniin (empagliflotsiini 10 mg: 2,2 %; lumelääke: 1,9 %).

Vaginan kandidiaasi, vulvovaginiitti, balaniitti ja muu genitaali-infektio

Vaginan kandidiaasia, vulvovaginiittia, balaniittia ja muita genitaali-infektioita raportoitiin yleisemmin empagliflotsiinihoitoa saaneilla potilailla (empagliflotsiini 10 mg: 4,0 %, empagliflotsiini 25 mg: 3,9 %) kuin lumelääkettä saaneilla (1,0 %). Näitä infektioita raportoitiin yleisemmin empagliflotsiinia saaneilla naisilla kuin lumelääkettä saaneilla, ja esiintyvyyden ero oli pienempi miehillä. Sukupuolielinten infektiot olivat voimakkuudeltaan lieviä tai kohtalaisia.

Sydämen vajaatoimintaa koskeneissa EMPEROR-tutkimuksissa näitä infektioita esiintyi lumelääkkeeseen verrattuna empagliflotsiinihoidon yhteydessä enemmän diabetespotilailla (empagliflotsiini 10 mg: 2,3 %; lumelääke: 0,8 %) kuin potilailla, joilla ei ollut diabetesta (empagliflotsiini 10 mg: 1,7 %; lumelääke: 0,7 %).

Lisääntynyt virtsaaminen

Lisääntynyttä virtsaamista (mukaan lukien ennaltamääritellyt termit pollakisuria, polyuria ja nokturia) havaittiin esiintyvän enemmän empagliflotsiinihoitoa saaneilla potilailla (empagliflotsiini 10 mg: 3,5 %, empagliflotsiini 25 mg: 3,3 %) kuin lumelääkettä saaneilla (1,4 %). Lisääntynyt virtsaaminen oli useimmiten voimakkuudeltaan lievää tai kohtalaista. Raportoidun nokturian esiintyvyys oli samanlainen lumelääkkeellä ja empagliflotsiinilla (< 1 %).

Sydämen vajaatoimintaa koskeneissa EMPEROR-tutkimuksissa lisääntyneen virtsaamisen esiintyvyys oli samankaltainen empagliflotsiinia ja lumelääkettä saaneilla potilailla (empagliflotsiini 10 mg: 0,9 %; lumelääke: 0,5 %).

Virtsatieinfektio

Haittatahtumana ilmoitetun virtsatieinfektion kokonaisesiintyvyys oli samanlainen empagliflotsiinihoitoa (25 mg) ja lumelääkettä saaneilla potilailla (7,0 % ja 7,2 %), ja korkeampi empagliflotsiinihoitoa (10 mg) saaneilla potilailla (8,8 %). Samoin kuin lumelääkettä saaneilla potilailla virtsatieinfektio raportoitiin yleisemmin sellaisilla empagliflotsiinilla hoidetuilla potilailla, joilla oli ollut aikaisemmin kroonisia tai uusiutuvia virtsatieinfektioita. Virtsatieinfektion voimakkuus (lievä, kohtalainen, vaikea) oli samankaltainen empagliflotsiinia ja lumelääkettä saaneilla potilailla. Virtsatieinfektio raportoitiin yleisemmin empagliflotsiinihoitoa saaneilla naisilla kuin lumelääkettä saaneilla; eroa ei ollut miehillä.

Nestehukka

Nestehukan kokonaisesiintyvyys (mukaan lukien ennaltamääritellyt termit alentunut verenpaine (ambulatorinen), alentunut systolinen verenpaine, dehydraatio, hypotensio, hypovolemia, ortostaattinen hypotensio ja pyörtyminen) oli samankaltainen empagliflotsiinihoitoa saaneilla potilailla (empagliflotsiini 10 mg: 0,6 %, empagliflotsiini 25 mg: 0,4 %) ja lumelääkettä saaneilla potilailla (0,3 %). Nestehukan esiintyvyys lisääntyi 75-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla, jotka saivat 10 mg:n empagliflotsiinihoitoa (2,3 %) tai 25 mg:n empagliflotsiinihoitoa (4,3 %), verrattuna lumelääkettä saaneisiin (2,1 %).

Kohonnut veren kreatiniinipitoisuus / Alentunut glomerulusten suodatusnopeus

Niiden potilaiden, joilla veren kreatiniinipitoisuus oli kohonnut ja glomerulusten suodatusnopeus alentunut, kokonaisesiintyvyys oli yhtä suuri empagliflotsiini- ja lumelääkeryhmissä (veren kreatiniinipitoisuus kohonnut: empagliflotsiini 10 mg 0,6 %, empagliflotsiini 25 mg 0,1 %, lumelääke 0,5 %; glomerulusten suodatusnopeus alentunut: empagliflotsiini 10 mg 0,1 %, empagliflotsiini 25 mg 0 %, lumelääke 0,3 %).

Empagliflotsiinihoitoa saaneilla potilailla hoidon alussa havaittu kreatiniinipitoisuuden nousu ja hoidon alussa arvioidussa glomerulusten suodatusnopeudessa havaittu alenema oli hoidon jatkuessa yleensä ohimenevää tai lääkehoidon keskeytyessä palautuvaa.

Vastaavasti EMPA-REG OUTCOME -tutkimuksessa empagliflotsiinia saaneiden potilaiden laskennallinen glomerulusten suodatusnopeus (eGFR) pieneni aluksi (keskiarvo: 3 ml/min/1,73 m²). Sen jälkeen eGFR pysyi samalla tasolla, kun hoitoa jatkettiin. Keskimääräinen eGFR palasi lähtöarvoihin hoidon lopettamisen jälkeen, mikä viittaa siihen, että äkillisillä hemodynaamisilla muutoksilla voi olla osuutensa näissä munuaistoiminnan muutoksissa.

Seerumin lipidiarvojen nousu

Keskimääräiset prosentuaaliset nousut lähtöarvoista empagliflotsiinin 10 mg:n ja 25 mg:n annoksilla verrattuna lumelääkkeeseen olivat: kokonaiskolesteroli 4,9 % ja 5,7 % vs. 3,5 %; HDL-kolesteroli 3,3 % ja 3,6 % vs. 0,4 %; LDL-kolesteroli 9,5 % ja 10,0 % vs. 7,5 %; triglyseridit 9,2 % ja 9,9 % vs. 10,5 %.

Hematokriittiarvon nousu

Hematokriittiarvon keskimääräinen muutos lähtöarvosta oli 3,4 % empagliflotsiinia 10 mg saaneilla ja 3,6 % empagliflotsiinia 25 mg saaneilla sekä 0,1 % lumelääkettä saaneilla. EMPA-REG Outcome -tutkimuksessa hematokriittiarvot palasivat lähtöarvoja kohti hoidon lopettamista seuranneen 30 vuorokauden seurantavaiheen jälkeen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa terveille tutkimushenkilöille annettiin enintään 800 mg:n kerta-annoksia empagliflotsiinia ja tyypin 2 diabetesta sairastaville potilaille toistuvina annoksina enintään 100 mg empagliflotsiinia, ei ilmennyt mitään toksisuutta. Empagliflotsiini lisäsi glukoosin erittymistä virtsaan, mikä johti virtsamäärän nousuun. Havaittu virtsamäärän nousu ei ollut annosriippuvaista eikä ole kliinisesti merkittävää. Yli 800 mg:n suuruisista annoksista ihmisillä ei ole kokemuksia.

Hoito

Yliannostustapauksessa on aloitettava hoito potilaan kliinisen tilan mukaisesti. Empagliflotsiinin poistamista hemodialyysin avulla ei ole tutkittu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diabeteslääkkeet, Natrium-glukoosi-kuljettajaproteiini 2:n (SGLT2) estäjät, ATC-koodi: A10BK03

Vaikutusmekanismi

Empagliflotsiini on reversiibeli, erittäin voimakas (IC_{50} 1,3 nmol) ja selektiivinen kilpaileva natriumin- ja glukoosinkuljettajaproteiini 2:n (SGLT2) estäjä. Empagliflotsiini ei estä muita glukoosinkuljettajaproteiineja, jotka ovat tärkeitä glukoosin kuljetuksessa ääreiskudoksiin, ja se on 5 000 kertaa selektiivisempi SGLT2:n kuin SGLT1:n suhteen. SGLT1 on kuljettajaproteiini, joka pääasiallisesti vastaa glukoosin imeytymisestä suolessa. SGLT2:ta esiintyy pääosin munuaisessa, kun taas muissa kudoksissa sitä ei ole lainkaan tai sen määrä on hyvin alhainen. Se vastaa pääasiallisesti glukoosin takaisinimeytymisestä glomerulusuodoksesta takaisin verenkiertoon. Tyypin 2 diabetesta ja hyperglykemiaa sairastavilla potilailla suurempi määrä glukoosia suodattuu ja imeytyy takaisin.

Empagliflotsiini parantaa tyypin 2 diabetesta sairastavien potilaiden glukoositasapainoa vähentämällä glukoosin takaisinimeytymistä munuaisissa. Munuaisen poistaman glukoosin määrä tällä glukosuurisella mekanismilla riippuu veren glukoosipitoisuudesta ja GFR-arvosta. SGLT2:n esto tyypin 2 diabetesta ja hyperglykemiaa sairastavilla potilailla johtaa liiallisen glukoosin erittymiseen virtsaan. Lisäksi empagliflotsiinihoidon aloittaminen lisää natriumin eritystä, mikä johtaa osmoottiseen diureesiin ja suontensisäisen tilavuuden laskuun.

Tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla glukoosin erittyminen virtsaan lisääntyi välittömästi empagliflotsiinin ensimmäisen annoksen jälkeen ja jatkuu 24 tunnin annosvälin ajan. Glukoosin lisääntynyt erittyminen virtsaan jatkui 4 viikon hoitajakson loppuun asti, ja sitä erittyi keskimäärin 78 g/vrk. Glukoosin lisääntynyt erittyminen virtsaan alensi välittömästi plasman glukoosiarvoja tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla.

Empagliflotsiini parantaa plasman glukoosiarvoja sekä paaston että aterian jälkeen. Empagliflotsiinin vaikutusmekanismi on riippumaton beetasolujen toiminnasta ja insuliinierityksestä ja tämä vaikuttaa

osaltaan hypoglykemian vähäiseen riskiin. Beetasolujen toimintaa kuvaavissa markkereissa, mukaan lukien homeostaasimallimääritys (HOMA- β), havaittiin paranemista. Lisäksi glukoosin erittyminen virtsaan aiheuttaa kalorien hävikkiä, mihin liittyy kehon rasvakudoksen vähenemistä ja painon laskua. Empagliflotsiinista aiheutuvaan glukosuriaan liittyy diureesi, joka voi osaltaan johtaa pitkäaikaiseen kohtalaiseen verenpaineen laskuun.

Empagliflotsiini myös vähentää natriumin takaisimeytymistä ja lisää natriumin kuljetusta distaaliin tubuluksiin. Tämä voi vaikuttaa moniin fysiologisiin toimintoihin ja esimerkiksi lisätä tubuloglomerulaarista palautetta ja vähentää glomerulusten sisäistä painetta, vähentää sydämen esi- ja jälkikuormitusta, vaimentaa sympaattisen hermoston toimintaa ja vähentää vasemman kammion seinämän kuormitusta, mikä näkyy matalampina NT-proBNP-arvoina ja suotuisina vaikutuksina sydämen uudelleen muotoutumiseen, täyttöpaineisiin ja diastoliseen toimintaan.

Kliininen teho ja turvallisuus

Tyyppin 2 diabetes

Sekä glukoositasapainon parantaminen että sydän- ja verisuonisairauksien ja -kuolemien vähentäminen ovat olennainen osa tyyppin 2 diabeteksen hoitoa.

Glukoositasapainoa parantavaa tehoa ja sydän- ja verisuonisairauksia koskevia tuloksia arvoitiin yhteensä 14 663 tyyppin 2 diabetesta sairastavalla potilaalla, joita hoidettiin 12 kaksoissokkoutetussa, lume- ja aktiiviainekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, joissa 9 295 potilasta sai empagliflotsiinia (empagliflotsiini 10 mg: 4 165 potilasta; empagliflotsiini 25 mg: 5 130 potilasta). Viidessä tutkimuksessa hoito kesti 24 viikkoa; näiden tutkimusten jatkotutkimuksissa sekä muissa tutkimuksissa potilaat altistuivat empagliflotsiinille korkeintaan 102 viikon ajan.

Empagliflotsiinihoito monoterapiana sekä metformiinin, pioglitatsonin, sulfonyyliurean, DPP-4:n estäjien ja insuliinin kanssa paransi kliinisesti merkittävästi HbA1c-arvoa, paastoglukoosiarvoa, painoa sekä systolista ja diastolista verenpainetta. Suurempi osa 25 mg:n empagliflotsiiniannoksella hoidetuista potilaista saavutti tavoitteen HbA1c alle 7 % ja pienempi osa tarvitsi lisäääkitystä glukoositasapainon korjaamiseksi kuin 10 mg:n empagliflotsiiniannoksella tai lumelääkkeellä hoidetuista potilaista. Potilailla, joilla HbA1c-arvo tutkimuksen alussa oli korkeampi, havaittiin myös suurempi HbA1c-arvon aleneminen. Lisäksi empagliflotsiini yhdistettynä käypään hoitoon vähensi sydän- ja verisuonikuolemia tyyppin 2 diabetespotilailla, joilla oli sydän- ja verisuonisairaus.

Monoterapia

Empagliflotsiinin tehoa ja turvallisuutta monoterapiana arvioitiin kaksoissokkoutetussa, lume- ja aktiiviainekontrolloidussa 24 viikon pituisessa tutkimuksessa aiemmin hoitamattomilla potilailla. Empagliflotsiinihoito alensi tilastollisesti merkitsevästi ($p < 0,0001$) HbA1c-arvoa lumelääkkeeseen verrattuna (Taulukko 3) ja kliinisesti merkittävästi paastoglukoosiarvoa.

Ennalta määritellyssä potilasanalyysissä ($N = 201$), jossa lähtötilanteen HbA1c $\geq 8,5$ %, hoito alensi lähtötilanteen HbA1c-arvoa -1,44 % 10 mg empagliflotsiinia saaneilla, -1,43 % 25 mg empagliflotsiinia saaneilla ja -1,04 % sitagliptiinia saaneilla, ja nosti arvoa 0,01 % lumelääkettä saaneilla.

Tämän tutkimuksen kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa jatkotutkimuksessa HbA1c-arvon, painon ja verenpaineen aleneminen säilyi viikolle 76 asti.

Taulukko 3: 24 viikon lumekontrolloidun empagliflotsiini-monoterapiatutkimuksen tehon tulokset^a

	Lumelääke	Jardiance		Sitagliptiini
		10 mg	25 mg	100 mg
N	228	224	224	223
HbA1c (%)				
Lähtötilanne (keskiarvo)	7,91	7,87	7,86	7,85
Muutos lähtötilanteesta ¹	0,08	-0,66	-0,78	-0,66
Ero lumelääkkeeseen ¹ (97,5 % lv)		-0,74* (-0,90, -0,57)	-0,85* (-1,01, -0,69)	-0,73 (-0,88, -0,59) ³
N	208	204	202	200
HbA1c-arvon < 7 % saavuttaneet potilaat (%) lähtötilanteen HbA1c- arvon ollessa ≥ 7 %²	12,0	35,3	43,6	37,5
N	228	224	224	223
Paino (kg)				
Lähtötilanne (keskiarvo)	78,23	78,35	77,80	79,31
Muutos lähtötilanteesta ¹	-0,33	-2,26	-2,48	0,18
Ero lumelääkkeeseen ¹ (97,5 % lv)		-1,93* (-2,48, -1,38)	-2,15* (-2,70, -1,60)	0,52 (-0,04, 1,00) ³
N	228	224	224	223
Systolinen verenpaine (SVP, mmHg)⁴				
Lähtötilanne (keskiarvo)	130,4	133,0	129,9	132,5
Muutos lähtötilanteesta ¹	-0,3	-2,9	-3,7	0,5
Ero lumelääkkeeseen ¹ (97,5 % lv)		-2,6* (-5,2, -0,0)	-3,4* (-6,0, -0,9)	0,8 (-1,4, 3,1) ³

^a Koko analyysijoukko (FAS) käyttäen viimeisimmästä havainnosta laskettua arviota (last observation carried forward, LOCF), ennen diabetestasapainon varahoittoa

¹ Korjattu keskiarvo lähtötilanteeseen nähden

² Tilastollista merkitsevyyttä ei arvioitu perättäisen vahvistavan testimenetelmän vuoksi

³ 95 % lv

⁴ LOCF, verenpainetta alentavan lisälääkkeen ottamisen jälkeiset arvot on poistettu

*p-arvo < 0,0001

Yhdistelmähoito

Empagliflotsiini yhdistettynä metformiiniin, sulfonyyliureaan, pioglitatsoniin

Empagliflotsiini yhdistettynä metformiiniin, metformiiniin ja sulfonyyliureaan tai pioglitatsoniin metformiinin kanssa ja ilman, alensi tilastollisesti merkitsevästi ($p < 0,0001$) HbA1c-arvoa ja painoa lumelääkkeeseen verrattuna (taulukko 4). Lisäksi se alensi kliinisesti merkittävästi paastoglukoosiarvoa sekä systolista ja diastolista verenpainetta lumelääkkeeseen verrattuna. Näiden tutkimusten kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa jatkotutkimuksessa HbA1c-arvon, painon ja verenpaineen aleneminen säilyi viikolle 76 asti.

Taulukko 4: 24 viikon lumekontrolloitujen tutkimusten tehon tulokset^a

Yhdistettynä metformiinihoitoon			
	Lumelääke	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	207	217	213
HbA1c (%)			
Lähtötilanne (keskiarvo)	7,90	7,94	7,86
Muutos lähtötilanteesta ¹	-0,13	-0,70	-0,77
Ero lumelääkkeeseen ¹ (97,5 % lv)		-0,57* (-0,72, -0,42)	-0,64* (-0,79, -0,48)
N	184	199	191
HbA1c-arvon < 7 % saavuttaneet potilaat (%) lähtötilanteen HbA1c-arvon ollessa ≥ 7 %²	12,5	37,7	38,7
N	207	217	213
Paino (kg)			
Lähtötilanne (keskiarvo)	79,73	81,59	82,21
Muutos lähtötilanteesta ¹	-0,45	-2,08	-2,46
Ero lumelääkkeeseen ¹ (97,5 % lv)		-1,63* (-2,17, -1,08)	-2,01* (-2,56, -1,46)
N	207	217	213
SVP (mmHg)²			
Lähtötilanne (keskiarvo)	128,6	129,6	130,0
Muutos lähtötilanteesta ¹	-0,4	-4,5	-5,2
Ero lumelääkkeeseen ¹ (95 % lv)		-4,1* (-6,2, -2,1)	-4,8* (-6,9, -2,7)
Yhdistettynä metformiini- ja sulfonyyliureaohitoon			
	Lumelääke	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	225	225	216
HbA1c (%)			
Lähtötilanne (keskiarvo)	8,15	8,07	8,10
Muutos lähtötilanteesta ¹	-0,17	-0,82	-0,77
Ero lumelääkkeeseen ¹ (97,5 % lv)		-0,64* (-0,79, -0,49)	-0,59* (-0,74, -0,44)
N	216	209	202
HbA1c-arvon < 7 % saavuttaneet potilaat (%) lähtötilanteen HbA1c-arvon ollessa ≥ 7 %²	9,3	26,3	32,2
N	225	225	216
Paino (kg)			
Lähtötilanne (keskiarvo)	76,23	77,08	77,50
Muutos lähtötilanteesta ¹	-0,39	-2,16	-2,39
Ero lumelääkkeeseen ¹ (97,5 % lv)		-1,76* (-2,25, -1,28)	-1,99* (-2,48, -1,50)
N	225	225	216
SVP (mmHg)²			
Lähtötilanne (keskiarvo)	128,8	128,7	129,3
Muutos lähtötilanteesta ¹	-1,4	-4,1	-3,5

Ero lumelääkkeeseen ¹ (95 % lv)		-2,7 (-4,6, -0,8)	-2,1 (-4,0, -0,2)
Yhdistettynä pioglitatsoni +/- metformiinihoitoon			
	Lumelääke	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	165	165	168
HbA1c (%)			
Lähtötilanne (keskiarvo)	8,16	8,07	8,06
Muutos lähtötilanteesta ¹	-0,11	-0,59	-0,72
Ero lumelääkkeeseen ¹ (97,5 % lv)		-0,48* (-0,69, -0,27)	-0,61* (-0,82, -0,40)
N	155	151	160
HbA1c-arvon < 7 % saavuttaneet potilaat (%) lähtötilanteen HbA1c-arvon ollessa ≥ 7 %²	7,7	24	30
N	165	165	168
Paino (kg)			
Lähtötilanne (keskiarvo)	78,1	77,97	78,93
Muutos lähtötilanteesta ¹	0,34	-1,62	-1,47
Ero lumelääkkeeseen ¹ (97,5 % lv)		-1,95* (-2,64, -1,27)	-1,81* (-2,49, -1,13)
N	165	165	168
SVP (mmHg)³			
Lähtötilanne (keskiarvo)	125,7	126,5	126
Muutos lähtötilanteesta ¹	0,7	-3,1	-4,0
Ero lumelääkkeeseen ¹ (95 % lv)		-3,9 (-6,23, -1,50)	-4,7 (-7,08, -2,37)

^a Koko analyysijoukko (FAS) käyttäen viimeisimmästä havainnosta laskettua arviota (last observation carried forward, LOCF), ennen diabetestasapainon varahoittoa

¹ Korjattu keskiarvo lähtötilanteeseen nähden

² Tilastollista merkitsevyyttä ei arvioitu perättäisen vahvistavan testimenetelmän vuoksi

³ LOCF, verenpainetta alentavan lisälääkkeen ottamisen jälkeiset arvot on poistettu

* p-arvo < 0,0001

Yhdessä metformiinin kanssa potilailla, jotka eivät aiemmin olleet saaneet lääkettä

Empagliflotsiinin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin 24 viikon pituisessa

faktorikoeasetelmatutkimuksessa potilailla, jotka eivät aiemmin olleet saaneet lääkettä.

Empagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmähoito (5 mg ja 500 mg; 5 mg ja 1 000 mg; 12,5 mg ja

500 mg ja 12,5 mg ja 1 000 mg kaksi kertaa vuorokaudessa annettuna) paransi HbA1c-arvoja

tilastollisesti merkitsevästi (taulukko 5) ja johti suurempiin paastoglukoosiarvojen (yksittäisiin

ainesosiin verrattuna) ja painon alenemiseen (metformiiniin verrattuna).

Taulukko 5: Tehon tulokset 24 viikon kohdalla, kun empagliflotsiinin ja metformiinin yhdistelmähoitoa verrattiin yksittäisiin ainesosiin^a

	Empagliflotsiini 10 mg ^b			Empagliflotsiini 25 mg ^b			Metformiini ^c	
	+ Met 1 000 mg ^c	+ Met 2 000 mg ^c	Ei met- formii- nia	+ Met 1 000 mg ^c	+ Met 2 000 mg ^c	Ei met- formii- nia	1 000 mg	2 000 mg
N	161	167	169	165	169	163	167	162
HbA1c (%)								
Lähtötilanne (keskiarvo)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55
Muutos lähtötilanteeseen nähden ¹	-1,98	-2,07	-1,35	-1,93	-2,08	-1,36	-1,18	-1,75
Vertailu empagliflotsiiniin nähden (95 % lv) ¹	-0,63* (-0,86; -0,40)	-0,72* (-0,96; -0,49)		-0,57* (-0,81; -0,34)	-0,72* (-0,95; -0,48)			
Vertailu metformiiniin nähden (95 % lv) ¹	-0,79* (-1,03; -0,56)	-0,33* (-0,56; -0,09)		-0,75* (-0,98; -0,51)	-0,33* (-0,56; -0,10)			

Met = metformiini

¹ Korjattu keskiarvo lähtötilanteeseen nähden

^a Analyysit suoritettiin koko analyysiaineiston (FAS) perusteella havaittujen tapausten (OC) lähestymistapaa noudattaen

^b Annettiin jaettuna kahteen yhtä suureen annokseen vuorokaudessa annettaessa yhdessä metformiinin kanssa

^c Annettiin jaettuna kahteen yhtä suureen annokseen vuorokaudessa

* HbA1c-arvon osalta $p \leq 0,0062$

Empagliflotsiini potilailla, joiden hoitotasapaino on riittämätön, kun käytössä on metformiini ja linagliptiini

Potilailla, joiden hoitotasapaino oli riittämätön metformiinilla ja 5 mg linagliptiinilla, empagliflotsiinihoito 10 mg:n tai 25 mg:n annoksella alensi tilastollisesti merkitsevästi ($p < 0,0001$) HbA1c-arvoa ja painoa lumelääkkeeseen verrattuna (taulukko 6). Lisäksi se alensi kliinisesti merkitsevästi paastoglukoosiarvoa sekä systolista ja diastolista verenpainetta lumelääkkeeseen verrattuna.

Taulukko 6: Tehon tulokset 24 viikon lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa potilailla, joiden hoitotasapaino oli riittämätön metformiinilla ja 5 mg linagliptiinilla

Metformiinin ja 5 mg linagliptiinin kanssa			
	Lumehoito⁵	Empagliflotsiini⁶	
		10 mg	25 mg
N	106	109	110
HbA1c (%)³			
Lähtötilanne (keskiarvo)	7,96	7,97	7,97
Muutos lähtötilanteesta ¹	0,14	-0,65	-0,56
Ero lumelääkkeeseen (95 % lv)		-0,79* (-1,02; -0,55)	-0,70* (-0,93; -0,46)
N	100	100	107
HbA1c-arvon < 7 % saavuttaneet potilaat (%) lähtötilanteen HbA1c-arvon ollessa ≥ 7 %²			
	17,0	37,0	32,7
N	106	109	110
Paino (kg)³			
Lähtötilanne (keskiarvo)	82,3	88,4	84,4
Muutos lähtötilanteesta ¹	-0,3	-3,1	-2,5
Ero lumelääkkeeseen (95 % lv)		-2,8* (-3,5; -2,1)	-2,2* (-2,9; -1,5)
N	106	109	110
Systolinen verenpaine (mmHg)⁴			
Lähtötilanne (keskiarvo)	130,1	130,4	131,0
Muutos lähtötilanteesta ¹	-1,7	-3,0	-4,3
Ero lumelääkkeeseen (95% CI)		-1,3 (-4,2; 1,7)	-2,6 (-5,5; 0,4)

¹ Korjattu keskiarvo lähtötilanteeseen nähden

² Tilastollista merkitsevyyttä ei ole arvioitu; ei mukana toissijaisten päätetapahtumien sekventiaalisessa testimenetelmässä.

³ FAS:n (OC) MMRM-malli; mukana lähtötilanteen HbA1c-arvo, lähtötilanteen eGFR-arvo (MDRD), maantieteellinen alue, käynti ja hoito sekä käynnin ja hoidon vuorovaikutus. Painon osalta huomioitiin lähtötilanteen paino.

⁴ MMRM-malli; mukana lineaarisina kovariaattein lähtötilanteen systolinen verenpaine ja lähtötilanteen HbA1c-arvo ja kiinteinä vaikutuksina lähtötilanteen eGFR-arvo, maantieteellinen alue, käynti ja hoito sekä käynnin ja hoidon vuorovaikutus.

⁵ Lumeryhmään satunnaistetut potilaat saivat lumelääkettä ja 5 mg linagliptiinia sekä lisäksi metformiinia

⁶ Empagliflotsiini 10 mg tai empagliflotsiini 25 mg -ryhmään satunnaistetut potilaat saivat 10 mg tai 25 mg empagliflotsiinia ja 5 mg linagliptiinia sekä lisäksi metformiinia

*p-arvo <0,0001

Ennalta määrättyssä alaryhmässä, jossa potilaiden lähtötilanteen HbA1c-arvo oli suurempi tai yhtä suuri kuin 8,5 %, HbA1c-arvon alenema oli lähtötilanteeseen nähden -1,3 % empagliflotsiini 10 mg tai empagliflotsiini 25 mg -hoidossa viikolla 24 (p<0,0001) lumelääkkeeseen verrattuna.

Empagliflotsiinin 24 kuukauden tulokset, yhdistettynä metformiiniin ja verrattuna glimepiridiin

Tutkimuksessa, jossa verrattiin empagliflotsiinin 25 mg:n tehoa ja turvallisuutta glimepiridiin (korkeintaan 4 mg vuorokaudessa) potilailla, joilla oli riittämätön glukoositasapaino pelkkää metformiinia käytettäessä, päivittäinen empagliflotsiinihoito alensi HbA1c-arvoa enemmän kuin glimepiridi (Taulukko 7). Lisäksi päivittäinen empagliflotsiinihoito alensi paastoglukoosiarvoa kliinisesti merkittävästi glimepiridiin verrattuna. Päivittäin käytetty empagliflotsiini alensi glimepiridiin verrattuna tilastollisesti merkitsevästi painoa, systolista ja diastolista verenpainetta, ja pienensi tilastollisesti merkitsevästi niiden potilaiden osuutta, joilla oli hypoglykeemisiä tapahtumia (2,5 % empagliflotsiinihoitoa ja 24,2 % glimepiridihoitoa saaneista, p < 0,0001).

Taulukko 7: Tehon tulokset viikolla 104 vertailututkimuksessa, jossa verrattiin empagliflotsiinia glimepiridiin metformiiniin lisähoitona^a

	Empagliflotsiini 25 mg	Glimepiridi^b
N	765	780
HbA1c (%)		
Lähtötilanne (keskiarvo)	7,92	7,92
Muutos lähtötilanteesta ¹	-0,66	-0,55
Ero glimepiridiin ¹ (97,5 % lv)	-0,11* (-0,20, -0,01)	
N	690	715
HbA1c-arvon < 7 % saavuttaneet potilaat (%) lähtötilanteen HbA1c-arvon ollessa ≥ 7 %²	33,6	30,9
N	765	780
Paino (kg)		
Lähtötilanne (keskiarvo)	82,52	83,03
Muutos lähtötilanteesta ¹	-3,12	1,34
Ero glimepiridiin ¹ (97,5 % lv)	-4,46** (-4,87, -4,05)	
N	765	780
SVP (mmHg)²		
Lähtötilanne (keskiarvo)	133,4	133,5
Muutos lähtötilanteesta ¹	-3,1	2,5
Ero glimepiridiin ¹ (97,5 % lv)	-5,6** (-7,0, -4,2)	

^a Koko analyysijoukko (FAS) käyttäen viimeisimmästä havainnosta laskettua arviota (last observation carried forward, LOCF), ennen diabetestasapainon varahoittoa

^b Korkeintaan 4 mg glimepiridia

¹ Korjattu keskiarvo lähtötilanteeseen nähden

² LOCF, verenpainetta alentavan lisälääkkeen ottamisen jälkeiset arvot on poistettu

* p-arvo < 0,0001 samanveroisuudelle, ja p-arvo = 0,0153 paremmuudelle

** p-arvo < 0,0001

Yhdistettynä insuliinihoitoon

Empagliflotsiini yhdistettynä päivittäiseen moniannoksiseen insuliiniin

Empagliflotsiinin tehoa ja turvallisuutta yhdistettynä päivittäiseen moniannoksiseen insuliiniin joko samanaikaisesti käytetyn metformiinihoidon kanssa tai ilman arvioitiin kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa, 52 viikon pituisessa tutkimuksessa. Ensimmäisten 18 viikon ja viimeisten 12 viikon aikana insuliiniannos pidettiin vakaana, mutta viikkojen 19 ja 40 välillä sitä säädettiin, jotta saavutettiin ateriaa edeltävät glukoosiarvot < 5,6 mmol/l, ja aterianjälkeiset glukoosiarvot < 7,8 mmol/l.

Viikolla 18 empagliflotsiini paransi tilastollisesti merkitsevästi HbA1c-arvoa lumelääkkeeseen verrattuna (Taulukko 8).

Viikolla 52 empagliflotsiinihoito alensi tilastollisesti merkitsevästi HbA1c-arvoa ja vähensi insuliinin tarvetta lumelääkkeeseen verrattuna sekä alensi paastoglukoosiarvoa ja painoa.

Taulukko 8: Tehon tulokset viikoilla 18 ja 52 lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa empagliflotsiini yhdistettiin päivittäiseen moniannoksiseen insuliiniin metformiinin kanssa tai ilman

	Lumelääke	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	188	186	189
HbA1c (%) viikolla 18			
Lähtötilanne (keskiarvo)	8,33	8,39	8,29
Muutos lähtötilanteesta ¹	-0,50	-0,94	-1,02
Ero lumelääkkeeseen ¹ (97,5 % lv)		-0,44* (-0,61, -0,27)	-0,52* (-0,69, -0,35)
N	115	119	118
HbA1c (%) viikolla 52²			
Lähtötilanne (keskiarvo)	8,25	8,40	8,37
Muutos lähtötilanteesta ¹	-0,81	-1,18	-1,27
Ero lumelääkkeeseen ¹ (97,5 % lv)		-0,38*** (-0,62, -0,13)	-0,46* (-0,70, -0,22)
N	113	118	118
HbA1c-arvon < 7 % saavuttaneet potilaat (%) lähtötilanteen HbA1c-arvon ollessa ≥ 7 %² viikolla 52	26,5	39,8	45,8
N	115	118	117
Insuliiniannos (IU/vrk) viikolla 52²			
Lähtötilanne (keskiarvo)	89,94	88,57	90,38
Muutos lähtötilanteesta ¹	10,16	1,33	-1,06
Ero lumelääkkeeseen ¹ (97,5 % lv)		-8,83# (-15,69, -1,97)	-11,22** (-18,09, -4,36)
N	115	119	118
Paino (kg) viikko 52²			
Lähtötilanne (keskiarvo)	96,34	96,47	95,37
Muutos lähtötilanteesta ¹	0,44	-1,95	-2,04
Ero lumelääkkeeseen ¹ (97,5 % lv)		-2,39* (-3,54, -1,24)	-2,48* (-3,63, -1,33)

¹ Keskiarvo sovitettu lähtöarvon suhteen

² Viikko 19–40: hoito-ohjelma tavoitteen saavuttamiseksi: insuliiniannosta muutettiin siten, että saavutettiin ennalta määritellyt verensokerin tavoitetasot (ateriaa edeltävä < 5,6 mmol/l, aterianjälkeinen < 7,8 mmol/l)

* p-arvo < 0,0001

** p-arvo = 0,0003

*** p-arvo = 0,0005

p-arvo = 0,0040

Empagliflotsiini yhdistettynä perusinsuliiniin

Empagliflotsiinin tehoa ja turvallisuutta yhdistettynä perusinsuliiniin metformiinin kanssa tai ilman ja/tai sulfonyyliurean kanssa tai ilman arvioitiin kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa, 78 viikon pituisessa tutkimuksessa. Ensimmäisten 18 viikon aikana insuliiniannos pidettiin vakaana, mutta seuraavien 60 viikon aikana sitä säädettiin, jotta saavutettiin paastoglukoosiarvo < 6,1 mmol/l. Viikolla 18 empagliflotsiini paransi tilastollisesti merkitsevästi HbA1c-arvoa (Taulukko 9). Viikolla 78 empagliflotsiini alensi HbA1c-arvoa tilastollisesti merkitsevästi ja vähensi insuliinin tarvetta lumelääkkeeseen verrattuna. Lisäksi empagliflotsiini alensi paastoglukoosiarvoa, painoa ja verenpainetta.

Taulukko 9: Tehon tulokset viikoilla 18 ja 78 lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa empagliflotsiini yhdistettiin perusinsuliiniin metformiinin kanssa tai ilman tai sulfonyyliureaan^a

	Lumelääke	Empagliflotsiini 10 mg	Empagliflotsiini 25 mg
N	125	132	117
HbA1c (%) viikolla 18			
Lähtötilanne (keskiarvo)	8,10	8,26	8,34
Muutos lähtötilanteesta ¹	-0,01	-0,57	-0,71
Ero lumelääkkeeseen ¹ (97,5% lv)		-0,56* (-0,78, -0,33)	-0,70* (-0,93, -0,47)
N	112	127	110
HbA1c (%) viikolla 78			
Lähtötilanne (keskiarvo)	8,09	8,27	8,29
Muutos lähtötilanteesta ¹	-0,02	-0,48	-0,64
Ero lumelääkkeeseen ¹ (97,5% lv)		-0,46* (-0,73, -0,19)	-0,62* (-0,90, -0,34)
N	112	127	110
Perusinsuliinin annos (IU/vrk) viikolla 78			
Lähtötilanne (keskiarvo)	47,84	45,13	48,43
Muutos lähtötilanteesta ¹	5,45	-1,21	-0,47
Ero lumelääkkeeseen ¹ (97,5% lv)		-6,66** (-11,56, -1,77)	-5,92** (-11,00, -0,85)

^a Koko analyysijoukko (FAS) käyttäen viimeisimmästä havainnosta laskettua arviota (last observation carried forward, LOCF), ennen diabetestasapainon varahoittoa

¹ Korjattu keskiarvo lähtötilanteeseen nähden

* p-arvo < 0,0001

** p-arvo < 0,025

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat, 52 viikon lumekontrolloidut tulokset

Empagliflotsiinin tehoa ja turvallisuutta yhdistettynä muuhun diabeteshoitoon arvioitiin munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa 52 viikon pituisessa tutkimuksessa. Empagliflotsiinihoito alensi HbA1c-arvoa tilastollisesti merkitsevästi (Taulukko 10) ja paransi paastoglukoosiarvoa kliinisesti merkittävästi lumelääkkeeseen verrattuna viikolla 24. HbA1c-arvon, painon ja verenpaineen lasku säilyi viikolle 52 asti.

Taulukko 10: Tulokset viikolla 24 lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa empagliflotsiinia käytettiin munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tyypin 2 diabetespotilailla^a

	Lume- lääke	Empagliflotsiini 10 mg	Empagliflotsiini 25 mg	Lume- lääke	Empagliflotsiini 25 mg
	eGFR $\geq 60 - < 90$ ml/min/1,73 m ²			eGFR $\geq 30 - < 60$ ml/min/1,73 m ²	
N	95	98	97	187	187
HbA1c (%)					
Lähtötilanne (keskiarvo)	8,09	8,02	7,96	8,04	8,03
Muutos lähtötilanteesta ¹	0,06	-0,46	-0,63	0,05	-0,37
Ero lumelääkkeeseen ¹ (95 % lv)		-0,52* (-0,72, -0,32)	-0,68* (-0,88, -0,49)		-0,42* (-0,56, -0,28)
N	89	94	91	178	175
HbA1c-arvon < 7 % saavuttaneet potilaat (%) lähtötilanteen HbA1c-arvon ollessa ≥ 7 %²	6,7	17,0	24,2	7,9	12,0
N	95	98	97	187	187
Paino (kg)²					
Lähtötilanne (keskiarvo)	86,00	92,05	88,06	82,49	83,22
Muutos lähtötilanteesta ¹	-0,33	-1,76	-2,33	-0,08	-0,98
Ero lumelääkkeeseen ¹ (95 % lv)		-1,43 (-2,09, -0,77)	-2,00 (-2,66, -1,34)		-0,91 (-1,41, -0,41)
N	95	98	97	187	187
SVP (mmHg)²					
Lähtötilanne (keskiarvo)	134,69	137,37	133,68	136,38	136,64
Muutos lähtötilanteesta ¹	0,65	-2,92	-4,47	0,40	-3,88
Ero lumelääkkeeseen ¹ (95 % lv)		-3,57 (-6,86, -0,29)	-5,12 (-8,41, -1,82)		-4,28 (-6,88, -1,68)

^a Koko analyysijoukko (FAS) käyttäen viimeisimmästä havainnosta laskettua arviota (last observation carried forward, LOCF), ennen diabetestasapainon varahoittoa

¹ Korjattu keskiarvo lähtötilanteeseen nähden

² Tilastollista merkitsevyyttä ei arvioitu perättäisen vahvistavan testimenetelmän vuoksi

* p < 0,0001

Sydän- ja verisuonisairauksiin liittyvät tulokset

Lumekontrolloitu EMPA-REG OUTCOME -kaksoissokkotutkimus vertasi yhdistetyssä analyysissä 10 mg:n ja 25 mg:n empagliflotsiiniannoksia lumelääkkeeseen; lisättyä tavanomaisen hoidon rinnalle tyypin 2 diabetespotilailla, joilla oli sydän- ja verisuonisairaus. Kaikkiaan 7 020 potilasta sai hoitoa (empagliflotsiini 10 mg: 2 345, empagliflotsiini 25 mg: 2 342, lumelääke: 2 333), ja seurantajakson mediaanipituus oli 3,1 vuotta. Keski-ikä oli 63 vuotta, keskimääräinen HbA1c-arvo oli 8,1 % ja 71,5 % potilaista oli miehiä. Lähtötilanteessa 74 % potilaista sai metformiini-, 48 % insuliini- ja 43 % sulfonyyliureahoitoa. Noin puolella potilaista (52,2 %) eGFR oli 60–90 ml/min/1,73 m², 17,8 %:lla 45–60 ml/min/1,73 m² ja 7,7 %:lla 30–45 ml/min/1,73 m².

Viikolla 12 korjattu keskimääräinen parannus (keskivirhe) HbA1c-arvossa lähtötilanteeseen nähden oli lumeryhmässä 0,11 % (0,02), empagliflotsiini 10 mg -ryhmässä 0,65 % (0,02) ja empagliflotsiini 25 mg -ryhmässä 0,71 % (0,02). Ensimmäisten 12 viikon jälkeen glukoositasapainoa optimoitiin tutkimushoidosta riippumatta. Siksi vaikutus oli viikolla 94 heikentynyt; korjattu keskimääräinen parannus (keskivirhe) HbA1c-arvossa oli lumeryhmässä 0,08 % (0,02), empagliflotsiini 10 mg -ryhmässä 0,50 % (0,02) ja empagliflotsiini 25 mg -ryhmässä 0,55 % (0,02).

Empagliflotsiini oli parempi ehkäisemään ensisijaista yhdistelmäpäätetapahtumaa eli sydän- ja verisuonikuolemia, ei-kuolemaan johtaneita sydäninfarkteja tai ei-kuolemaan johtaneita aivoinfarkteja lumehoitoon verrattuna. Hoidon vaikutus johtui pääasiassa sydän- ja verisuonikuolemien merkittävästä vähenemisestä. Ei-kuolemaan johtaneissa sydäninfarkteissa tai ei-kuolemaan johtaneissa aivoinfarkteissa ei ollut merkittävä muutosta. Sydän- ja verisuonikuolemat vähenivät empagliflotsiini 10 mg- ja 25 mg -hoidossa yhtä paljon (kuva 1), ja se näkyi myös kokonaisuutena paranemisena (taulukko 11). EMPA-REG OUTCOME -tutkimuksessa empagliflotsiinin vaikutus ensisijaiseen yhdistelmäpäätetapahtumaan eli sydän- ja verisuonikuolemiin, ei-kuolemaan johtaneisiin sydäninfarkteihin tai ei-kuolemaan johtaneisiin aivoinfarkteihin oli yleisesti riippumaton glukoositasapainosta tai munuaistoiminnasta (eGFR). Empagliflotsiinin vaikutus oli yleisesti yhtäläinen eri eGFR-luokissa aina eGFR-tasoon 30 ml/min/1,73 m² saakka.

EMPA-REG OUTCOME -tutkimuksessa DPP-4:n estäjien käyttäjät ja mustat potilaat olivat rajallisesti edustettuina. Tehoa sydän- ja verisuonikuolemien ehkäisemisessä ei ole vakuuttavasti osoitettu tällaisilla potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti empagliflotsiinia.

Taulukko 11: Hoidon vaikutus ensisijaiseen yhdistelmäpäätetapahtumaan, sen osatekijöihin ja kuolleisuuteen^a

	Lumelääke	Empagliflotsiini^b
N	2 333	4 687
Ensimmäiseen sydän- ja verisuonikuolemaan, ei-kuolemaan johtaneeseen sydäninfarktiin tai ei-kuolemaan johtaneeseen aivoinfarktiin kulunut aika N (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
Riskisuhde vs. lume (95,02 % lv) [*]		0,86 (0,74; 0,99)
Superioriteetin p-arvo		0,0382
Sydän- ja verisuonikuolemat N (%)	137 (5,9)	172 (3,7)
Riskisuhde vs. lume (95 % lv)		0,62 (0,49; 0,77)
p-arvo		<0,0001
Ei-kuolemaan johtanut sydäninfarkti N (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
Riskisuhde vs. lume (95 % lv)		0,87 (0,70; 1,09)
p-arvo		0,2189
Ei-kuolemaan johtanut aivoinfarkti N (%)	60 (2,6)	150 (3,2)
Riskisuhde vs. lume (95 % lv)		1,24 (0,92; 1,67)
p-arvo		0,1638
Kokonaiskuolleisuus N (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
Riskisuhde vs. lume (95 % lv)		0,68 (0,57; 0,82)
p-arvo		<0,0001
Muu kuin sydän- ja verisuonikuolleisuus N (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
Riskisuhde vs. lume (95 % lv)		0,84 (0,60; 1,16)

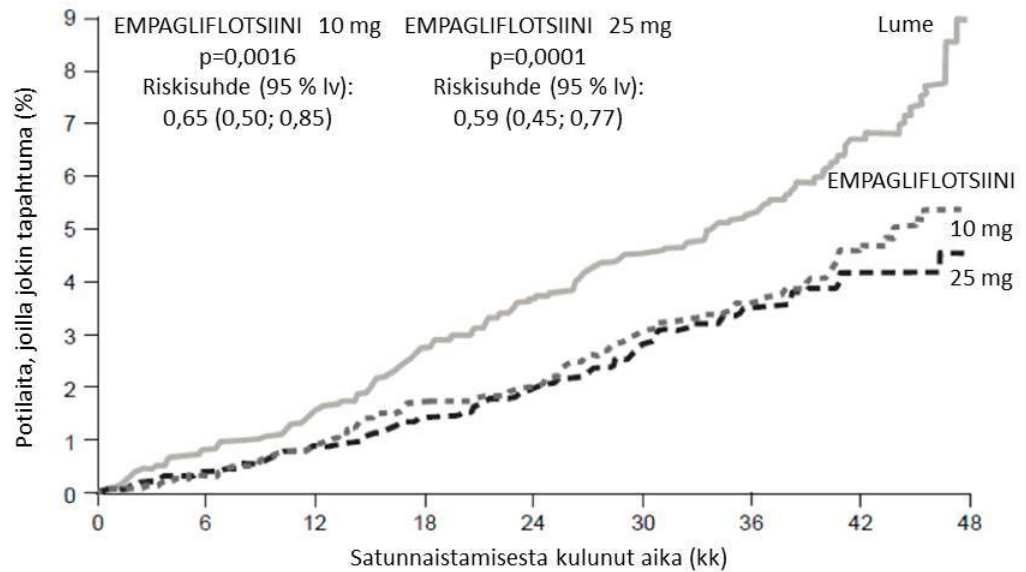
^a Hoidetut potilaat eli potilaat, jotka olivat saaneet vähintään yhden annoksen tutkittavaa lääkettä

^b 10 mg:n ja 25 mg:n empagliflotsiiniannosten yhdistetty analyysi

* Koska tutkimustulokset otettiin mukaan välianalyysiin, sovellettiin kaksipuolista 95,02 %:n luottamusväliä, joka vastaa merkitsevyyttä kuvaavaa p-arvoa < 0,0498.

Kuva 1. Sydän- ja verisuonikuolemaan kulunut aika EMPA-REG OUTCOME -tutkimuksessa

Yksilölliset empagliflotsiiniannokset vs. lume



Potilasmäärä									
EMPAGLIFLOSIINI 10 mg	2 345	2 327	2 305	2 274	2 055	1 542	1 303	847	201
EMPAGLIFLOSIINI 25 mg	2 342	2 324	2 303	2 282	2 073	1 537	1 314	875	213
Lume	2 333	2 303	2 280	2 243	2 012	1 503	1 281	825	177

Sairaalahoitoa vaativa sydämen vajaatoiminta

EMPA-REG OUTCOME -tutkimuksessa empagliflotsiini vähensi sydämen vajaatoiminnasta johtuvien sairaalahoitojen riskiä lumelääkkeeseen verrattuna (empagliflotsiini 2,7 %; lumelääke 4,1 %; riskisuhde 0,65; 95 %:n luottamusväli 0,50; 0,85).

Nefropatia

EMPA-REG OUTCOME -tutkimuksessa ensimmäiseen nefropatiatapahtumaan kuluneen ajan riskisuhde oli 0,61 (95 %:n luottamusväli 0,53; 0,70) empagliflotsiinille (12,7 %) lumelääkkeeseen verrattuna (18,8 %).

Lisäksi empagliflotsiinihoitoa saaneilla potilailla, joilla oli lähtötilanteessa makroalbuminuria, esiintyi enemmän (riskisuhde 1,82; 95 %:n luottamusväli 1,40; 2,37) pitkäkestoista normo- tai mikroalbuminuriaa (49,7 %) lumelääkkeeseen verrattuna (28,8 %).

Plasman paastoglukoosi

Neljässä lumekontrolloidussa tutkimuksessa empagliflotsiinihoito monoterapiana tai yhdistelmähoitona metformiinin, pioglitatsonin tai metformiinin ja sulfonyyliurean kanssa, laski plasman paastoglukoosiarvoa keskimäärin 1,14 mmol/l empagliflotsiini 10 mg:aa saaneilla ja 1,29 mmol/l empagliflotsiini 25 mg:aa saaneilla lähtötilanteesta viikkoon 24 mennessä. Lumelääkkeellä vastaava muutos oli 0,41 mmol/l. Vaikutus säilyi viikolle 76 asti.

Glukoosipitoisuus 2 tuntia aterian jälkeen

Empagliflotsiinihoito yhdistettynä metformiiniin tai metformiiniin ja sulfonyyliureaan alensi kliinisesti merkittävästi 2 tuntia aterian jälkeen mitattua glukoosipitoisuutta (ateriarasitusko) viikolla 24 (yhdistettynä metformiiniin: lumelääke +0,33 mmol/l, empagliflotsiini 10 mg: -2,56 mmol/l, empagliflotsiini 25 mg: -2,48 mmol/l, yhdistettynä metformiiniin ja sulfonyyliureaan: lumelääke -0,13 mmol/l, empagliflotsiini 10 mg: -1,98 mmol/l, empagliflotsiini 25 mg: -2,03 mmol/l).

Potilaat, joiden HbA1c-arvo lähtötilanteessa oli > 10 %

Kolmen faasi 3 -tutkimuksen ennalta määritellyssä yhteisanalyysissä avoin hoito empagliflotsiini 25 mg:n annoksella vaikeaa hyperglykemiaa sairastavilla potilailla (N = 184, keskimääräinen lähtötilanteen HbA1c 11,15 %) alensi kliinisesti merkittävästi lähtötilanteen HbA1c-arvoa 3,27 % viikolla 24. Näissä tutkimuksissa ei ollut lumelääkeryhmää tai empagliflotsiini 10 mg -ryhmää.

Paino

Neljän lumekontrolloidun tutkimuksen ennalta määritellyssä yhteisanalyysissä empagliflotsiinihoito alensi painoa (-0,24 kg lumelääkettä saaneilla, -2,04 kg empagliflotsiini 10 mg:aa saaneilla ja -2,26 kg empagliflotsiini 25 mg:aa saaneilla) viikolla 24. Painon lasku säilyi viikolle 52 asti (-0,16 kg lumelääkettä saaneilla, -1,96 kg empagliflotsiini 10 mg:aa saaneilla ja -2,25 kg empagliflotsiini 25 mg:aa saaneilla).

Verenpaine

Empagliflotsiinin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa 12 viikon pituisessa tutkimuksessa, johon osallistui tyyppin 2 diabetesta ja korkeaa verenpainetta sairastavia potilaita, joilla oli käytössään eri diabeteslääkkeitä ja korkeintaan kaksi verenpainetta alentavaa lääkitystä. Empagliflotsiinihoito kerran vuorokaudessa paransi tilastollisesti merkittävästi HbA1c-arvoa sekä 24 tunnin keskimääräistä systolista ja diastolista verenpainetta ambulatorisessa verenpaineen rekisteröinnissä (Taulukko 12). Empagliflotsiinihoito alensi istuvassa asennossa mitattua systolista ja diastolista verenpainetta.

Taulukko 12: Tehon tulokset viikolla 12 lumekontrolloidussa empagliflotsiinitutkimuksessa, johon osallistui tyyppin 2 diabetesta ja kontrolloimatonta verenpainetta sairastavia potilaita^a

	Lumelääke	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	271	276	276
HbA1c (%) viikolla 12¹			
Lähtötilanne (keskiarvo)	7,90	7,87	7,92
Muutos lähtötilanteesta ²	0,03	-0,59	-0,62
Ero lumelääkkeeseen ² (95 % lv)		-0,62* (-0,72, -0,52)	-0,65* (-0,75, -0,55)
Systolinen verenpaine 24 tunnin kohdalla viikolla 12³			
Lähtötilanne (keskiarvo)	131,72	131,34	131,18
Muutos lähtötilanteesta ⁴	0,48	-2,95	-3,68
Ero lumelääkkeeseen ⁴ (95 % lv)		-3,44* (-4,78, -2,09)	-4,16* (-5,50, -2,83)
Diastolinen verenpaine 24 tunnin kohdalla viikolla 12³			
Lähtötilanne (keskiarvo)	75,16	75,13	74,64
Muutos lähtötilanteesta ⁵	0,32	-1,04	-1,40
Ero lumelääkkeeseen ⁵ (95 % lv)		-1,36** (-2,15, -0,56)	-1,72* (-2,51, -0,93)

^a Koko analyysijoukko (FAS)

¹ LOCF, glukoositasapainoa parantavan lisähoidon ottamisen jälkeiset arvot on poistettu² Korjattu keskiarvo lähtötilanteen HbA1c-arvoon, lähtötilanteen eGFR-arvoon, maantieteelliseen alueeseen ja verenpainetta alentavien lääkevalmisteiden lukumäärään nähden

³ LOCF, glukoositasapainoa parantavan lisähoidon ottamisen jälkeiset arvot ja verenpainetta alentavan lisälääkkeen vaihtamisen jälkeiset arvot on poistettu

⁴ Korjattu keskiarvo lähtötilanteen systoliseen verenpaineeseen, lähtötilanteen HbA1c-arvoon, lähtötilanteen eGFR-arvoon, maantieteelliseen alueeseen ja verenpainetta alentavien lääkevalmisteiden lukumäärään nähden

⁵ Korjattu keskiarvo lähtötilanteen diastoliseen verenpaineeseen, lähtötilanteen HbA1c-arvoon, lähtötilanteen eGFR-arvoon, maantieteelliseen alueeseen ja verenpainetta alentavien lääkevalmisteiden lukumäärään nähden

* p-arvo < 0,0001

** p-arvo < 0,001

Neljän lumekontrolloidun tutkimuksen ennalta määritellyssä yhteisanalyysissä empagliflotsiinihoito alensi systolista verenpainetta (empagliflotsiini 10 mg:aa saaneilla -3,9 mmHg; empagliflotsiini 25 mg:aa saaneilla -4,3 mmHg) verrattuna lumelääkettä saaneisiin (-0,5 mmHg) ja diastolista verenpainetta (empagliflotsiini 10 mg:aa saaneilla -1,8 mmHg; empagliflotsiini 25 mg:aa saaneilla -2,0 mmHg) verrattuna lumelääkettä saaneisiin (-0,5 mmHg). Verenpaineen aleneminen havaittiin viikolla 24 ja se säilyi viikolle 52 asti.

Sydämen vajaatoiminta

Empagliflotsiini potilailla, joilla oli sydämen vajaatoiminta ja alentunut ejektiofraktio

Satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun, lumekontrolloituun tutkimukseen (EMPEROR-Reduced) osallistui 3 730 potilasta, joilla oli krooninen sydämen vajaatoiminta (New York Heart Association [NYHA] II–IV) ja alentunut ejektiofraktio (LVEF \leq 40 %). Tässä tutkimuksessa arvioitiin tavanomaisen sydämen vajaatoimintahoidon lisänä kerran vuorokaudessa annetun empagliflotsiinin (10 mg) tehoa ja turvallisuutta. Ensisijainen päätetapahtuma oli ensimmäiseen vahvistettuun tapahtumaan eli joko sydän- ja verisuoniperäiseen (CV) kuolemaan tai sydämen vajaatoiminnasta johtuvaan sairaalahoitoon (HHF) kulunut aika. Varmistustesteihin sisältyivät vahvistetun sydämen vajaatoiminnasta johtuvan sairaalahoidon (ensimmäisen kerran ja toistumisen) esiintyminen sekä eGFR(CKD-EPI)_{cr} -muutoksen voimakkuus lähtötilanteeseen nähden. Sydämen vajaatoiminnan hoitoja lähtötilanteessa olivat ACE:n estäjät / angiotensiinireseptorin salpaajat / angiotensiinireseptorin ja neprilysiinin estäjät (88,3 %), beetasalpaajat (94,7 %), mineralokortikoidireseptorin salpaajat (71,3 %) ja diureetit (95,0 %).

Yhteensä 1 863 potilasta satunnaistettiin saamaan empagliflotsiinia 10 mg (lumelääkettä: 1 867), ja seuranta-ajan mediaani oli 15,7 kuukautta. Tutkimuspopulaatiosta 76,1 % oli miehiä ja 23,9 % naisia. Tutkittavien keskimääräinen ikä oli 66,8 vuotta (vaihteluväli: 25–94 vuotta), ja 26,8 % oli vähintään 75-vuotiaita. Tutkimuspopulaatiosta 70,5 % oli valkoihoisia, 18,0 % aasialaisia ja 6,9 % tummaihoisia/afroamerikkalaisia. Satunnaistamisvaiheessa 75,1 % potilaista kuului NYHA-luokkaan II, 24,4 % luokkaan III ja 0,5 % luokkaan IV. Keskimääräinen LVEF oli 27,5 %. Lähtötilanteessa keskimääräinen eGFR oli 62,0 ml/min/1,73 m² ja virtsan albumiinin ja kreatiniinin suhteen (UACR) mediaani oli 22 mg/g. Noin puolella potilaista (51,7 %) eGFR oli \geq 60 ml/min/1,73 m², 24,1 %:lla se oli 45 – < 60 ml/min/1,73 m², 18,6 %:lla 30 – < 45 ml/min/1,73 m² ja 5,3 %:lla 20 – < 30 ml/min/1,73 m².

Empagliflotsiini pienensi ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman eli sydän- ja verisuoniperäisen kuoleman tai sydämen vajaatoiminnasta johtuvan sairaalahoidon riskiä enemmän kuin lumelääke. Lisäksi empagliflotsiini pienensi sydämen vajaatoiminnasta johtuvan sairaalahoidon (HHF) (ensimmäisen kerran ja toistumisen) riskiä merkitsevästi ja hidasti eGFR-arvon laskua merkitsevästi (taulukko 13; kuvat 2 ja 3).

Taulukko 13: Hoidon vaikutus ensisijaiseen yhdistettyyn päätetapahtumaan, sen komponentteihin ja kahteen tärkeimpään toissijaiseen päätetapahtumaan, jotka sisältyivät ennalta määritettyihin varmistustesteihin

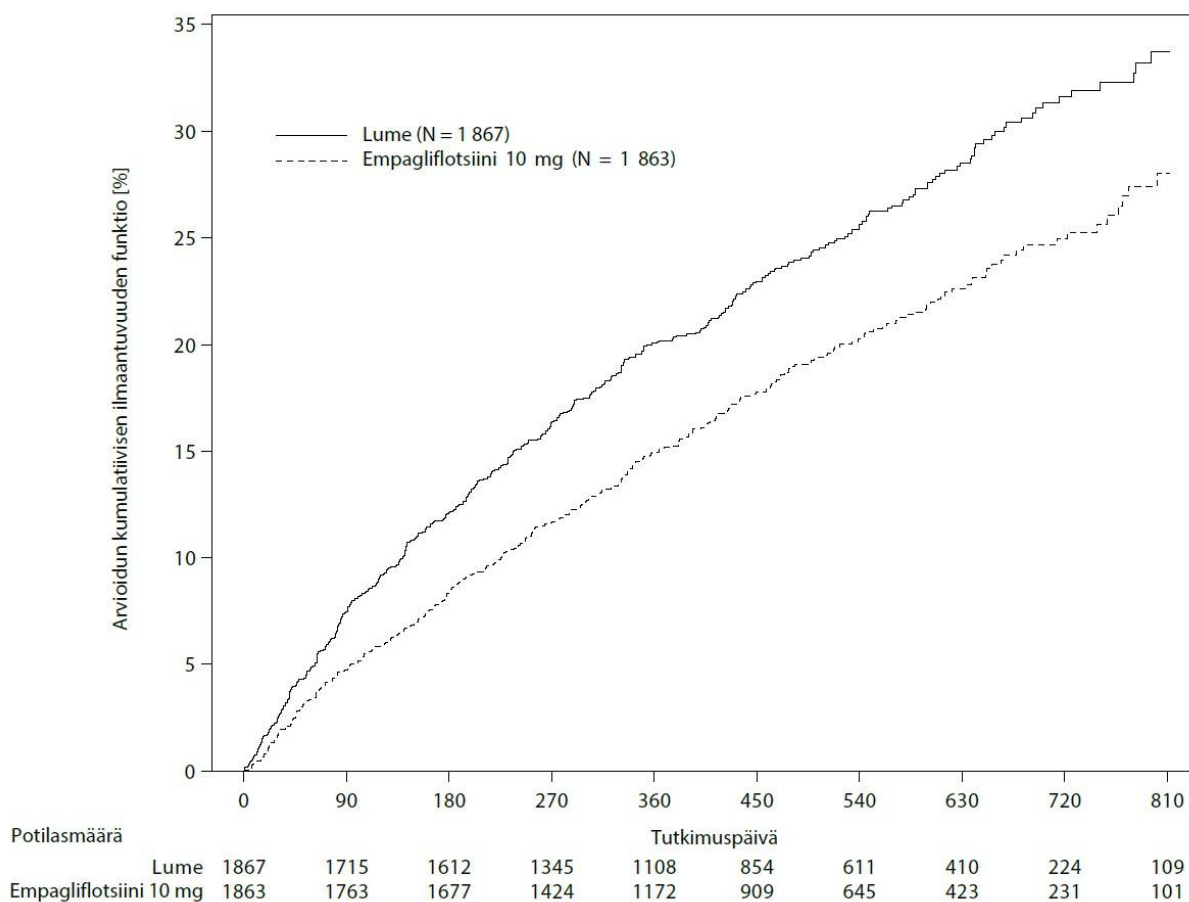
	Lume	Empagliflotsiini 10 mg
N	1 867	1 863
Ensimmäiseen CV-kuolemaan tai HHF-tapahtumaan kulunut aika, N (%)	462 (24,7)	361 (19,4)
Riskisuhde vs. lume (95 % lv)*		0,75 (0,65; 0,86)
paremmuuden p-arvo		< 0,0001
CV-kuolema, N (%)	202 (10,8)	187 (10,0)
Riskisuhde vs. lume (95 % lv)*		0,92 (0,75; 1,12)
HHF (ensimmäinen kerta), N (%)	342 (18,3)	246 (13,2)
Riskisuhde vs. lume (95 % lv)*		0,69 (0,59; 0,81)
HHF (ensimmäinen kerta ja toistuminen), tapahtumien N	553	388
Riskisuhde vs. lume (95 % lv)*		0,70 (0,58; 0,85)
p-arvo		0,0003
eGFR (CKD EPI)cr -kulmakerroin**, laskunopeus (ml/min/1,73 m²/vuosi)	-2,28	-0,55
Hoitoero vs. lume (95 % lv)		1,73 (1,10; 2,37)
p-arvo		< 0,0001

CV = sydän- ja verisuoniperäinen, HHF = sydämen vajaatoiminnasta johtuva sairaalahoito, eGFR = arvioitu glomerulusten suodatusnopeus, CKD EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration -laskentakaava

* Sydän- ja verisuoniperäiset kuolemat ja sydämen vajaatoiminnasta johtuvat sairaalahoitotapahtumat vahvisti riippumaton kliininen arviointilautakunta, ja niiden analysointiin käytettiin satunnaistettua potilasjoukkoa.

**eGFR-kulmakertoimen analysointiin käytettiin hoidettua potilasjoukkoa. Leikkauspiste on lumelääkkeelle -0,95 ml/min/1,73 m² ja empagliflotsiinille -3,02 ml/min/1,73 m². Leikkauspiste kuvaa eGFR-arvoon kohdistuvaa akuuttia vaikutusta ja kulmakerroin puolestaan pitkäaikaisvaikutusta.

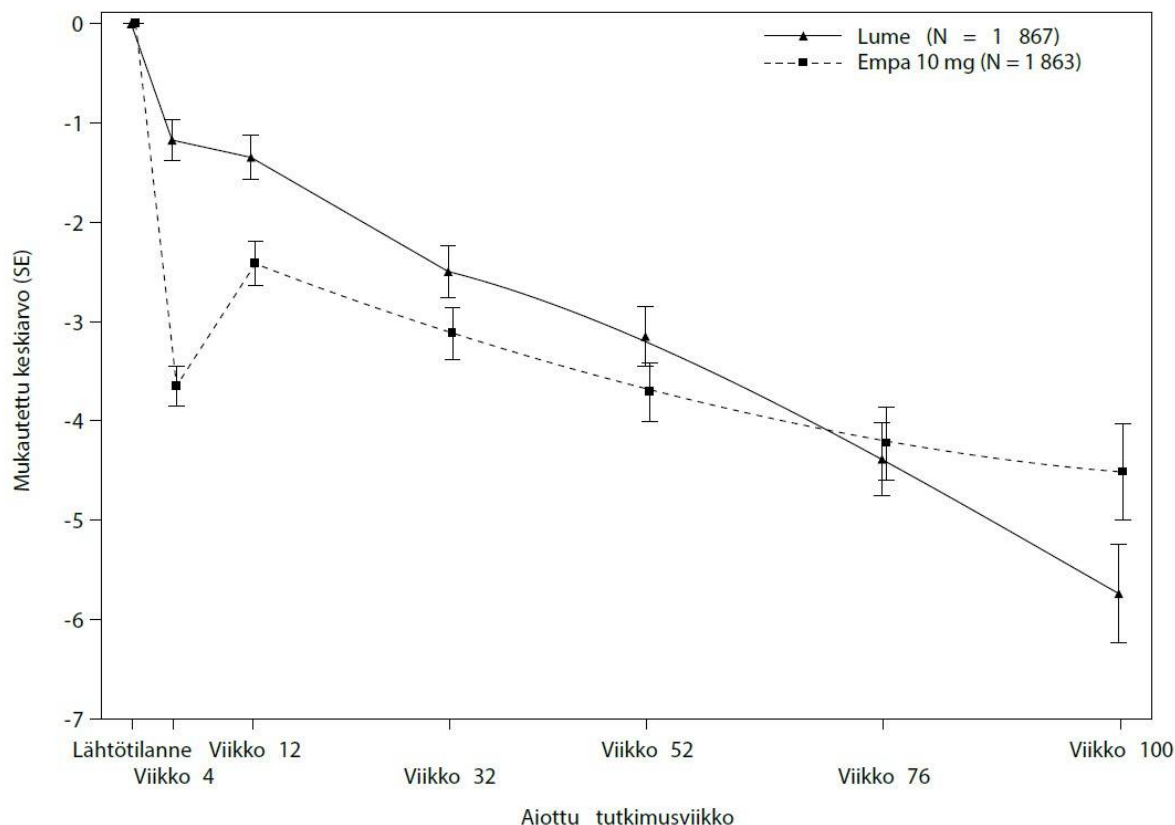
Kuva 2 Ensimmäiseen vahvistettuun sydän- ja verisuoniperäiseen kuolemaan tai sydämen vajaatoiminnasta johtuvaan sairaalahoitoon kulunut aika



Ensisijaisen yhdistetyn päätapahtuman tuloksissa riskisuhde (HR) oli yleensä johdonmukaisesti alle 1 ennalta määritetyissä alaryhmissä, mukaan lukien sydämen vajaatoimintapotilaat, jotka sairastivat tai eivät sairastaneet tyypin 2 diabetesta ja joilla oli tai ei ollut munuaisten vajaatoimintaa (eGFR vähintään 20 ml/min/1,73 m²).

Hoidon aikana eGFR-arvo laski ajan kuluessa hitaammin empagliflotsiiniryhmässä kuin lumeryhmässä (kuva 3). Empagliflotsiinihoito annoksella 10 mg hidasti eGFR-arvon laskua merkittävästi (taulukko 13), ja vaikutus näkyi johdonmukaisesti kaikissa ennalta määritetyissä alaryhmissä. Empagliflotsiinihoitoa saaneiden potilaiden eGFR laski aluksi mutta palasi kohti lähtöarvoja hoidon lopettamisen jälkeen, mikä tukee oletusta, että hemodynaamisilla muutoksilla on osuutta empagliflotsiinin eGFR-arvoon kohdistuviin akuutteihin vaikutuksiin.

Kuva 3 eGFR-arvon muutos ajan kuluessa*



*eGFR (CKD-EPI) (ml/min/1,73 m²) MMRM-tulokset ajan kuluessa – satunnaistettu potilasjoukko.

Empagliflotsiini potilailla, joilla oli sydämen vajaatoiminta ja säilynyt ejektiofraktio

Satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun, lumekontrolloituun tutkimukseen (EMPEROR-Preserved) osallistui 5 988 potilasta, joilla oli krooninen sydämen vajaatoiminta (NYHA II–IV) ja säilynyt ejektiofraktio (LVEF > 40 %). Tässä tutkimuksessa arvioitiin tavanomaisen hoidon lisänä kerran vuorokaudessa annetun empagliflotsiinin (10 mg) tehoa ja turvallisuutta. Ensisijainen päätapahtuma oli ensimmäiseen vahvistettuun tapahtumaan eli joko sydän- ja verisuoniperäiseen (CV) kuolemaan tai sydämen vajaatoiminnasta johtuvaan sairaalahoitoon (HHF) kulunut aika. Varmistustesteihin sisältyivät vahvistetun sydämen vajaatoiminnasta johtuvan sairaalahoidon (ensimmäisen kerran ja toistumisen) esiintyminen sekä eGFR(CKD-EPI)_{cr}-muutoksen voimakkuus lähtötilanteeseen nähden. Lähtötilanteen hoitoja olivat ACE:n estäjät / angiotensiinireseptorin salpaajat / angiotensiinireseptorin ja neprilysiinin estäjät (80,7 %), beetasalpaajat (86,3 %), mineralokortikoidireseptorin salpaajat (37,5 %) ja diureetit (86,2 %).

Yhteensä 2 997 potilasta satunnaistettiin saamaan empagliflotsiinia 10 mg (lumelääkettä: 2 991), ja seuranta-ajan mediaani oli 26,2 kuukautta. Tutkimuspopulaatiosta 55,3 % oli miehiä ja 44,7 % naisia. Tutkittavien keskimääräinen ikä oli 71,9 vuotta (vaihteluväli: 22–100 vuotta), ja 43,0 % oli vähintään 75-vuotiaita. Tutkimuspopulaatiosta 75,9 % oli valkoihoisia, 13,8 % aasialaisia ja 4,3 % tummaihoisia/afroamerikkalaisia. Satunnaistamisvaiheessa 81,5 % potilaista kuului NYHA-luokkaan II, 18,1 % luokkaan III ja 0,3 % luokkaan IV. EMPEROR-Preserved-tutkimuksen tutkimuspopulaatioon kuului potilaita, joiden LVEF oli < 50 % (33,1 %), potilaita, joiden LVEF oli < 60 % (34,4 %) ja potilaita, joiden LVEF oli ≥ 60 % (32,5 %). Lähtötilanteessa keskimääräinen eGFR oli 60,6 ml/min/1,73 m² ja virtsan albumiinin ja kreatiniinin suhteen (UACR) mediaani oli 21 mg/g. Noin puolella potilaista (50,1 %) eGFR oli ≥ 60 ml/min/1,73 m², 26,1 %:lla se oli 45 – < 60 ml/min/1,73 m², 18,6 %:lla 30 – < 45 ml/min/1,73 m² ja 4,9 %:lla 20 – < 30 ml/min/1,73 m².

Empagliflotsiini pienensi ensisijaisen yhdistetyn päätapahtuman eli sydän- ja verisuoniperäisen kuoleman tai sydämen vajaatoiminnasta johtuvan sairaalahoidon riskiä enemmän kuin lumelääke. Lisäksi empagliflotsiini pienensi sydämen vajaatoiminnasta johtuvan sairaalahoidon (HHF)

(ensimmäisen kerran ja toistumisen) riskiä merkitsevästi ja hidasti eGFR-arvon laskua merkitsevästi (taulukko 14; kuvat 4 ja 5).

Taulukko 14: Hoidon vaikutus ensisijaiseen yhdistettyyn päätetapahtumaan, sen komponentteihin ja kahteen tärkeimpään toissijaiseen päätetapahtumaan, jotka sisältyivät ennalta määritettyihin varmistustesteihin

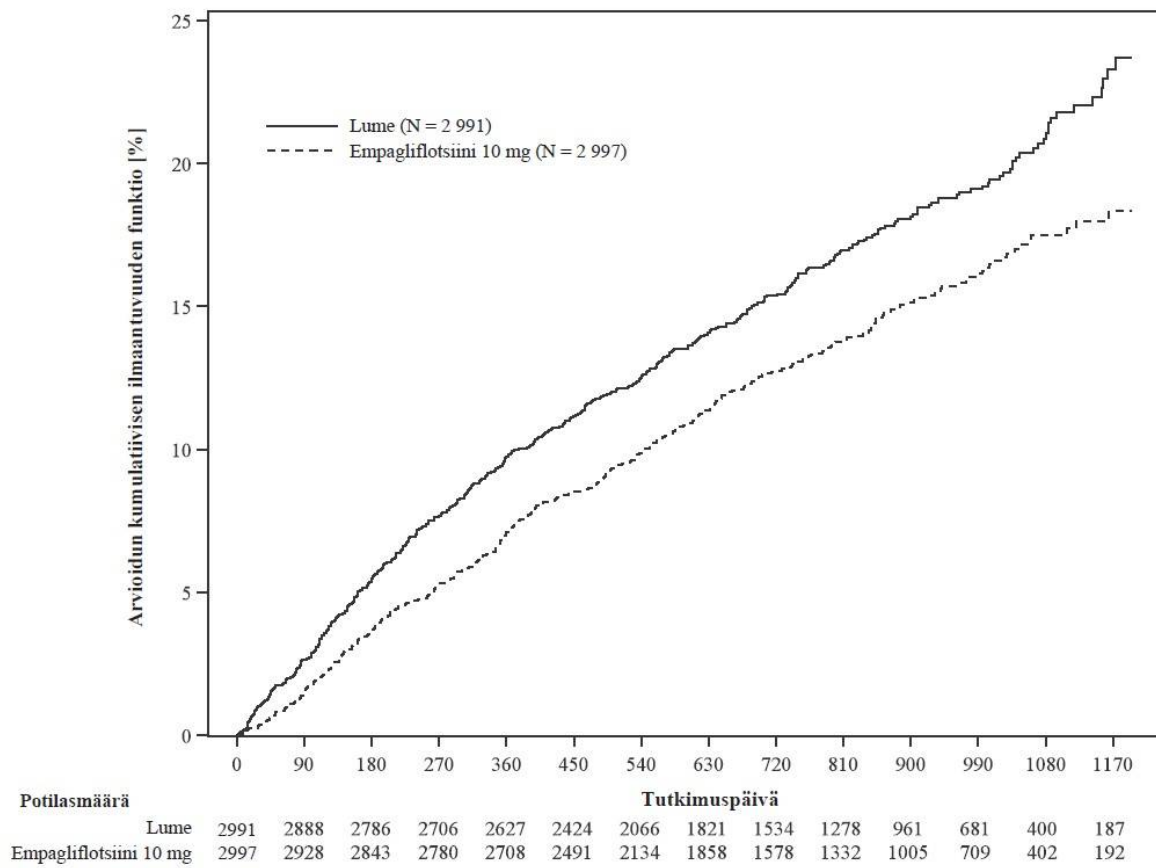
	Lume	Empagliflotsiini 10 mg
N	2 991	2 997
Ensimmäiseen CV-kuolemaan tai HHF-tapahtumaan kulunut aika, N (%)	511 (17,1)	415 (13,8)
Riskisuhde vs. lume (95 % lv)*		0,79 (0,69; 0,90)
paremmuuden p-arvo		0,0003
CV-kuolema, N (%)	244 (8,2)	219 (7,3)
Riskisuhde vs. lume (95 % lv)		0,91 (0,76; 1,09)
HHF (ensimmäinen kerta), N (%)	352 (11,8)	259 (8,6)
Riskisuhde vs. lume (95 % lv)		0,71 (0,60; 0,83)
HHF (ensimmäinen kerta ja toistuminen), tapahtumien N	541	407
Riskisuhde vs. lume (95 % lv)*		0,73 (0,61; 0,88)
p-arvo		0,0009
eGFR (CKD EPI)cr -kulmakerroin**, laskunopeus (ml/min/1,73 m²/vuosi)	-2,62	-1,25
Hoitoero vs. lume (95 % lv)		1,36 (1,06; 1,66)
p-arvo		< 0,0001

CV = sydän- ja verisuoniperäinen, HHF = sydämen vajaatoiminnasta johtuva sairaalahoito, eGFR = arvioitu glomerulusten suodatusnopeus, CKD EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration -laskentakaava

* Sydän- ja verisuoniperäiset kuolemat ja sydämen vajaatoiminnasta johtuvat sairaalahoitotapahtumat vahvisti riippumaton kliininen arviointilautakunta, ja niiden analysointiin käytettiin satunnaistettua potilasjoukkoa.

**eGFR-kulmakertoimen analysointiin käytettiin hoidettua potilasjoukkoa. Leikkauspiste on lumelääkkeelle -0,18 ml/min/1,73 m² ja empagliflotsiinille -3,02 ml/min/1,73 m². Leikkauspiste kuvaa eGFR-arvoon kohdistuvaa akuuttia vaikutusta ja kulmakerroin puolestaan pitkäaikaisvaikutusta.

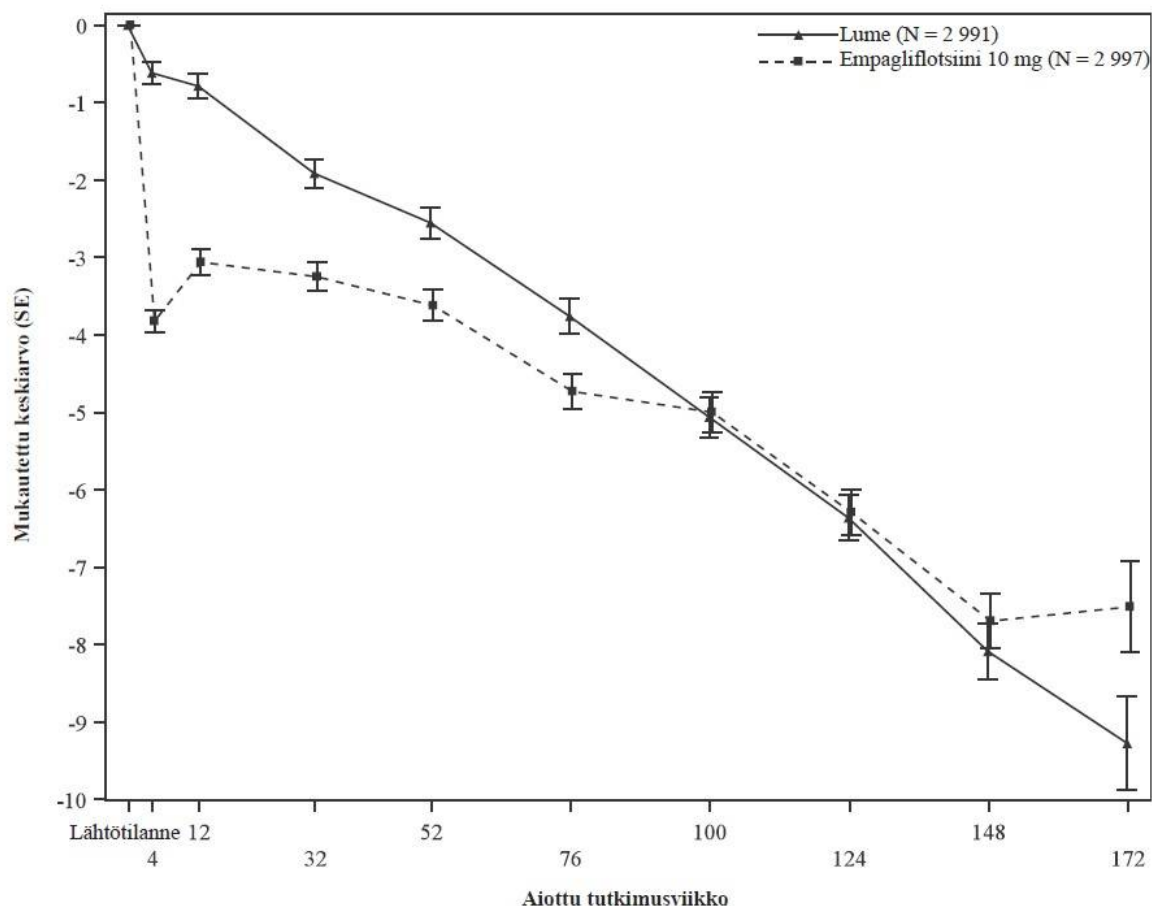
Kuva 4 Ensimmäiseen vahvistettuun sydän- ja verisuoniperäiseen kuolemaan tai sydämen vajaatoiminnasta johtuvaan sairaalahoitoon kulunut aika



Ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman tulokset olivat johdonmukaisia kaikissa ennalta määritetyissä alaryhmissä, jotka luokiteltiin esim. LVEF-arvon, diabeteksen tai munuaistoiminnan (eGFR vähintään 20 ml/min/1,73 m²) mukaan.

Hoidon aikana eGFR-arvo laski ajan kuluessa hitaammin empagliflotsiiniryhmässä kuin lumeryhmässä (ks. kuva 5). Empagliflotsiinihoito annoksella 10 mg hidasti eGFR-arvon laskua merkittävästi, ja vaikutus näkyi johdonmukaisesti kaikissa ennalta määritetyissä alaryhmissä (ks. taulukko 14). Empagliflotsiinihoitoa saaneiden potilaiden eGFR laski aluksi mutta palasi kohti lähtöarvoja hoidon lopettamisen jälkeen, mikä tukee oletusta, että hemodynaamisilla muutoksilla on osuutta empagliflotsiinin eGFR-arvoon kohdistuviin akuutteihin vaikutuksiin.

Kuva 5 eGFR-arvon muutos ajan kuluessa*



*eGFR (CKD-EPI) (ml/min/1,73 m²) MMRM-tulokset ajan kuluessa – satunnaistettu potilasjoukko

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Jardiance-valmisteen käytöstä yhden tai useamman pediatrisen potilasryhmän tyyppin 2 diabeteksen hoidossa (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Jardiance-valmisteen käytöstä sydämen vajaatoiminnan hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Empagliflotsiinin farmakokinetiikkaa on kuvattu laajasti terveillä tutkimushenkilöillä ja tyyppin 2 diabetesta sairastavilla potilailla. Suun kautta annosteltuna empagliflotsiini imeytyi nopeasti, ja huippupitoisuus plasmassa (t_{max}-arvon mediaani) saavutettiin keskimäärin 1,5 tuntia annoksen jälkeen. Tämän jälkeen pitoisuudet plasmassa alenivat kaksivaiheisesti (nopea jakautumisvaihe ja suhteellisen hidas terminaalinen vaihe). Vakaan tilan keskimääräinen plasman AUC oli 1 870 nmol.h/l ja C_{max} 259 nmol/l empagliflotsiinin 10 mg:n vuorokausiannoksella ja 4 740 nmol.h/l ja 687 nmol/l empagliflotsiinin 25 mg:n vuorokausiannoksella. Systeminen empagliflotsiiniaktiivisuus lisääntyi suhteessa annokseen. Farmakokineettiset parametrit olivat samanlaisia empagliflotsiinin kertaannoksen jälkeen ja vakaassa tilassa, mikä viittaa farmakokinetiikan olevan lineaarinen ajan suhteen. Empagliflotsiinin farmakokinetiikassa ei ollut kliinisesti merkittäviä eroja terveiden tutkimushenkilöiden ja tyyppin 2 diabetesta sairastavien potilaiden välillä.

Kun empagliflotsiinia annettiin 25 mg runsasrasvaisen ja kaloripitoisen aterian jälkeen, altistus oli hieman vähäisempää; AUC pieneni noin 16 % ja C_{max} noin 37 % paastotilanteeseen verrattuna. Havaittua ruoan vaikutusta empagliflotsiinin farmakokinetiikkaan ei pidetty kliinisesti merkittävänä ja empagliflotsiinia voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman.

Jakautuminen

Näennäisen vakaan tilan jakautumistilavuuden arvioitiin olevan 73,8 litraa perustuen populaatiofarmakokineettiseen analyysiin. Kun terveille tutkimushenkilöille annettiin suun kautta [^{14}C]-empagliflotsiiniliuosta, punasoluihin jakautui noin 37 % ja plasman proteiineihin sitoutui 86 %.

Biotransformaatio

Empagliflotsiinin merkittäviä metaboliitteja ei havaittu ihmisen plasmassa ja yleisimmät metaboliitit olivat kolme glukuronidikonjugaattia (2-, 3- ja 6-O-glukuronidi). Systeeminen altistuminen jokaiselle metaboliitille oli alle 10 % lääkeaineen kokonaismäärästä. *In vitro* -tutkimustulokset viittaavat siihen, että empagliflotsiinin ensisijainen metaboliareitti ihmisillä on glukuronidaatio uridiini-5'-difosfoglukuronosyyliitransferaasien UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 ja UGT1A9 vaikutuksesta.

Eliminaatio

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella empagliflotsiinin näennäisen terminaalisen eliminaation puoliintumisajan arvioitiin olevan 12,4 tuntia ja näennäinen oraalinen puhdistuma oli 10,6 litraa/tunti. Suun kautta otetun empagliflotsiinin puhdistuma vaihteli tutkimushenkilöiden välillä 39,1 % ja jäännöspitoisuus 35,8 %. Kun empagliflotsiinia otettiin kerran vuorokaudessa, vakaan tilan pitoisuus plasmassa saavutettiin viidennellä annoksella. Vakaassa tilassa havaittiin korkeintaan 22 % kertyminen plasman AUC:n suhteen, mikä oli yhdenmukaista puoliintumisajan kanssa. Kun terveille tutkimushenkilöille annettiin suun kautta [^{14}C]-empagliflotsiiniliuosta, noin 96 % lääkeaineeseen liittyvästä radioaktiivisuudesta poistui ulosteen mukana (41 %) tai virtsan mukana (54 %). Ulosteeissa suurin osa lääkeaineeseen liittyvästä radioaktiivisuudesta oli muuttumatonta kantälääkettä. Virtsaan erittyneestä lääkeaineeseen liittyvästä radioaktiivisuudesta noin puolet oli muuttumatonta kantälääkettä.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää, kohtalaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla ($eGFR < 30$ - < 90 ml/min/1,73 m²) ja loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa (ESRD) sairastavilla empagliflotsiinin AUC suureni vastaavasti noin 18 %, 20 %, 66 % ja 48 %, verrattuna tutkimushenkilöihin, joilla oli normaali munuaistoiminta. Empagliflotsiinin huippupitoisuudet plasmassa olivat kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa ja munuaisten vajaatoimintaa/loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa (ESRD) sairastavilla samanlaiset kuin potilailla, joiden munuaistoiminta oli normaali. Empagliflotsiinin huippupitoisuudet plasmassa lievää ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla olivat noin 20 % korkeampia kuin potilailla, joiden munuaistoiminta oli normaali. Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että suun kautta otetun empagliflotsiinin näennäinen puhdistuma aleni yhdessä $eGFR$:n alenemisen kanssa, mikä lisäsi lääkeainealtistusta.

Maksan vajaatoiminta

Child-Pugh-luokituksen mukaisesti lievää, kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla empagliflotsiinin AUC suureni vastaavasti noin 23 %, 47 % ja 75 %, ja C_{max} vastaavasti 4 %, 23 % ja 48 % verrattuna tutkimushenkilöihin, joiden maksantoiminta oli normaali.

Painoindeksi

Painoindeksillä ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta empagliflotsiinin farmakokinetiikkaan populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella. Tässä analyysissä AUC-arvon arvioitiin olevan 5,82 %, 10,4 % ja 17,3 % alempi tutkimushenkilöillä, joiden BMI oli vastaavasti 30, 35 ja 45 kg/m², verrattuna tutkimushenkilöihin, joiden painoindeksi oli 25 kg/m².

Sukupuoli

Sukupuolella ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta empagliflotsiinin farmakokinetiikkaan populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella.

Etninen tausta

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä AUC-arvon arvioitiin olevan 13,5 % korkeampi aasialaisilla, joiden painoindeksi oli 25 kg/m², verrattuna ei-aasialaisiin, joiden painoindeksi oli 25 kg/m².

Iäkkäät potilaat

Iällä ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta empagliflotsiinin farmakokinetiikkaan populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella.

Pediatriiset potilaat

Pediatriisessa vaiheen 1 tutkimuksessa tutkittiin empagliflotsiinin (5 mg, 10 mg ja 25 mg) farmakokinetiikkaa ja farmakodynamiikkaa ≥ 10 - < 18 vuoden ikäisillä tyypin 2 diabetesta sairastavilla lapsilla ja nuorilla. Havaitut farmakokineettiset ja farmakodynaamiset vasteet vastasivat aikuispotilaiden vasteita.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, genotoksisuutta sekä hedelmällisyyttä ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Jyrsijöillä ja koirilla tehdyissä pitkäaikaisissa toksisuustutkimuksissa toksisuuden merkkejä havaittiin, kun altistukset olivat vähintään kymmenkertaisia empagliflotsiinin kliiniseen annokseen verrattuna. Suurin osa toksisuudesta oli yhdenmukaista glukoosin virtsaan erittymiseen ja elektrolyyttien epätasapainoon liittyvän sekundaarisen farmakologian kanssa, kuten painon ja kehon rasvakudoksen määrän aleneminen, lisääntynyt ravinnon nauttiminen, ripuli, dehydraatio, seerumin glukoosin aleneminen ja muiden lisääntyneeseen proteiinimetaboliaan ja glukoneogeneesiin viittaavien seerumin parametrien lisääntyminen, muutokset virtsassa kuten polyuria ja glukosuria, ja mikroskooppiset muutokset, mukaan lukien mineralisaatio munuaisissa, joissain pehmytkudoksissa ja verisuonikudoksissa. Joillain lajeilla havaittiin mikroskooppisesti liiallisia farmakologisia vaikutuksia munuaisissa kuten munuaistiehyiden laajenemista ja munuaistiehyiden ja -altaan mineralisaatiota. Näitä havaittiin, kun altistus oli noin nelinkertainen verrattuna kliiniseen AUC-altistukseen empagliflotsiinin 25 mg:n annoksella.

Empagliflotsiini ei ole genotoksinen.

Kahden vuoden mittaisessa karsinogeenisuustutkimuksessa empagliflotsiini ei lisännyt kasvaimien esiintyvyyttä naarasrotilla, jotka saivat korkeintaan 700 mg/kg:n vuorokausiannoksia vastaten keskimäärin 72-kertaista maksimaalista empagliflotsiinin kliinistä AUC-altistusta. Urosrotilla hoitoon liittyviä hyvänlaatuisia vaskulaarisia proliferatiivisia leesioita (hemangioomia) havaittiin mesenteeerisessä imusolmukkeessa suurimmilla annoksilla, mutta ei annoksella 300 mg/kg/vrk, joka vastaa keskimäärin 26-kertaista maksimaalista kliinistä empagliflotsiinialtistusta. Kiveksissä olevien interstitiaalisten kasvainten esiintyvyys rotilla oli suurempi 300 mg/kg/vrk ja tätä suuremmilla annoksilla, mutta ei 100 mg/kg/vrk annoksella, joka vastaa keskimäärin 18-kertaista maksimaalista kliinistä empagliflotsiinialtistusta. Molemmat kasvaimet ovat yleisiä rotilla eivätkä ne todennäköisesti ole merkityksellisiä ihmisille.

Empagliflotsiini ei lisännyt kasvaimien esiintyvyyttä naarashiirillä, jotka saivat korkeintaan 1 000 mg/kg:n vuorokausiannoksia, joka vastaa keskimäärin 62-kertaista maksimaalista kliinistä empagliflotsiinialtistusta. Empagliflotsiini aiheutti munuaisen kasvaimia uroshiirillä 1 000 mg/kg:n vuorokausiannoksilla, mutta ei 300 mg/kg:n vuorokausiannoksilla, joka vastaa keskimäärin 11-kertaista maksimaalista kliinistä empagliflotsiinialtistusta. Näiden kasvainten ilmaantuvuus on riippuvainen uroshiirten luontaisesta munuaisspatologiasta ja metaboliareitistä, jotka eivät heijasta

munuaispatologiaa ja metaboliareittii ihmisessä. Uroshiirten munuaiskasvaimia ei pidetä merkityksellisinä ihmisille.

Ihmisen terapeuttista annosta riittävästi suuremmilla altistustasoilla empagliflotsiinilla ei ollut haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen tai varhaiseen alkionkehitykseen. Organogeneesivaiheen aikana annettu empagliflotsiini ei ollut teratogeeninen. Ainoastaan emolle toksisina annoksina empagliflotsiini aiheutti myös taipuneita raajan luita rotalla ja lisäsi alkuiden menetystä kanilla.

Rotilla tehdyissä pre- ja postnataalitoksisuustutkimuksissa havaittiin poikasten painonnousun vähenevän, kun emo altistettiin annoksille, jotka vastasivat keskimäärin 4-kertaista maksimaalista kliinistä empagliflotsiinialtistusta. Vastaavaa vaikutusta ei havaittu systeemisellä altistumisannoksella, joka vastasi maksimaalista kliinistä empagliflotsiinialtistusta. Tämän löydöksen merkitys ihmisille on epäselvä.

Nuorilla rotilla tehdyssä toksisuustutkimuksessa, jossa empagliflotsiinia annosteltiin 21 päivän iästä 90 päivän ikään, nuorilla rotilla havaittiin hyvin vähäistä tai lievää, ei haittavaikutukseksi luokiteltavaa munuaistiehyiden ja munuaisaltaan laajentumaa ainoastaan annoksella 100 mg/kg/vrk, joka on suunnilleen 11-kertainen annos kliiniseen 25 mg:n enimmäisannokseen nähden. Näitä löydöksiä ei enää 13 viikon lääkkeettömän toipumisjakson jälkeen havaittu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin

Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa
Hydroksipropyyliselluloosa
Kroskarmelloosinatrium
Kolloidinen vedetön piidioksidi
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E171)
Talkki
Makrogoli (400)
Keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Perforoidut yksittäispakatut PVC/alumiiniläpipainopakkaukset kotelossa.

Pakkauskoot 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 ja 100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Jardiance 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/14/930/010
EU/1/14/930/011
EU/1/14/930/012
EU/1/14/930/013
EU/1/14/930/014
EU/1/14/930/015
EU/1/14/930/016
EU/1/14/930/017
EU/1/14/930/018

Jardiance 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/14/930/001
EU/1/14/930/002
EU/1/14/930/003
EU/1/14/930/004
EU/1/14/930/005
EU/1/14/930/006
EU/1/14/930/007
EU/1/14/930/008
EU/1/14/930/009

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22 toukokuuta 2014
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14 helmikuuta 2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi ja osoite

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

Boehringer Ingelheim Hellas Single Member S.A.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 19441
Kreikka

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 – 61
59320 Ennigerloh
Saksa

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paris
Ranska

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Jardiance 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
empagliflotsiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 10 mg empagliflotsiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia, katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

7 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
10 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
14 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
28 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
60 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
70 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Boehringer Ingelheim International GmbH55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/930/010 7 x 1 tablettia
EU/1/14/930/011 10 x 1 tablettia
EU/1/14/930/012 14 x 1 tablettia
EU/1/14/930/013 28 x 1 tablettia
EU/1/14/930/014 30 x 1 tablettia
EU/1/14/930/015 60 x 1 tablettia
EU/1/14/930/016 70 x 1 tablettia
EU/1/14/930/017 90 x 1 tablettia
EU/1/14/930/018 100 x 1 tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Jardiance 10 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT
LÄPIPAINOPAKKAUS (PERFOROITU)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jardiance 10 mg tabletit
empagliflotsiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Boehringer Ingelheim

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Jardiance 25 mg kalvopäällysteiset tabletit
empagliflotsiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 25 mg empagliflotsiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia, katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

7 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
10 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
14 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
28 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
60 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
70 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/930/001 7 x 1 tablettia
EU/1/14/930/002 10 x 1 tablettia
EU/1/14/930/003 14 x 1 tablettia
EU/1/14/930/004 28 x 1 tablettia
EU/1/14/930/005 30 x 1 tablettia
EU/1/14/930/006 60 x 1 tablettia
EU/1/14/930/007 70 x 1 tablettia
EU/1/14/930/008 90 x 1 tablettia
EU/1/14/930/009 100 x 1 tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Jardiance 25 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS (PERFOROITU)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jardiance 25 mg tabletit
empagliflotsiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Boehringer Ingelheim

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Jardiance 10 mg kalvopäällysteiset tabletit Jardiance 25 mg kalvopäällysteiset tabletit empagliflotsiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Jardiance on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Jardiance-valmistetta
3. Miten Jardiance-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Jardiance-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Jardiance on ja mihin sitä käytetään

Mitä Jardiance on

Jardiance sisältää vaikuttavana aineena empagliflotsiinia.

Jardiance kuuluu natriumin- ja glukoosinkuljettajaproteiinin 2 (SGLT2) estäjien lääkeryhmään.

Mihin Jardiance-valmistetta käytetään

Tyypin 2 diabetes

- Jardiance-valmistetta käytetään tyypin 2 diabeteksen hoitoon (vähintään 18-vuotiailla) aikuispotilailla, jos diabetesta ei saada riittävästi hallintaan ruokavaliolla ja liikunnalla.
- Jardiance-valmistetta voidaan käyttää ainoana lääkkeenä potilailla, jotka eivät voi käyttää metformiinia (toinen diabeteslääke).
- Jardiance-valmistetta voidaan käyttää diabeteksen hoidossa myös yhdessä muiden diabeteslääkkeiden kanssa. Nämä voivat olla suun kautta otettavia lääkkeitä tai pistoksena annettavia lääkkeitä, kuten insuliinia.

Jardiance toimii estämällä munuaisissa olevan SGLT2-proteiinin toimintaa. Tämä aiheuttaa verensokerin (glukoosin) poistumista virtsan mukana. Näin Jardiance vähentää sokerin määrää veressä.

Tämä lääke voi myös auttaa ehkäisemään sydänsairauksia tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla.

On tärkeää, että jatkat ruokavalio- ja liikuntasuunnitelman noudattamista lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan ohjeiden mukaisesti.

Sydämen vajaatoiminta

- Jardiance-valmistetta käytetään sydämen vajaatoiminnan hoitoon aikuispotilailla, joiden sydämen toiminta on heikentynyt.

Mikä tyyppin 2 diabetes on?

Tyyppin 2 diabetes on tauti, joka johtuu sekä geneestäsi että elämäntyylistäsi. Jos sinulla on tyyppin 2 diabetes, haimasi ei tuota tarpeeksi insuliinia verensokerin hallintaan, eikä kehosi kykene käyttämään omaa insuliiniaan tehokkaasti. Tämä johtaa korkeaan verensokeriin, josta voi olla seurauksena terveysongelmia kuten sydäntauti, munuaistauti, sokeus ja raajojen huono verenkierto.

Mikä sydämen vajaatoiminta on?

Sydämen vajaatoiminta kehittyy, kun sydän on liian heikko tai jäykkä eikä pysty toimimaan kunnolla. Tämä voi aiheuttaa vakavia terveysongelmia ja vaatia sairaalahoitoa. Yleisimpiä sydämen vajaatoiminnan oireita ovat hengästyneisyys, jatkuva väsymys tai uupumus sekä nilkkojen turvotus.

Jardiance suojaa sydäntäsi tilan pahenemiselta ja helpottaa oireitasi.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Jardiance-valmistetta

Älä ota Jardiance-valmistetta

- jos olet allerginen empagliflotsiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Ota heti yhteys lääkäriin tai lähimpään sairaalaan:

Ketoasidoosi

- jos sinulla ilmenee nopeaa painonlaskua, pahoinvointia tai oksentelua, vatsakipua, voimakasta janoa, nopeaa ja syvää hengitystä, sekavuutta, epätavallista uneliaisuutta tai väsymystä, makealta tuoksuva hengitys, makeaa tai metallista makua suussa tai muutoksia virtsan tai hien hajussa, ota välittömästi yhteys lääkäriin tai lähimpään sairaalaan. Nämä oireet saattavat olla merkki ketoasidoosista. Se on harvinainen, mutta vakava ja joskus jopa hengenvaarallinen sairaus, joka voi ilmaantua diabeteksen yhteydessä, jos virtsan tai veren ketoainepitoisuus on kohonnut, mikä havaitaan laboratoriotutkimuksissa. Ketoasidoosin riskiä saattavat suurentaa pitkittynyt paasto, liiallinen alkoholinkäyttö, kuivuminen, insuliiniannoksen äkillinen pienentäminen tai suuren leikkauksen tai vakavan sairauden takia suurentunut insuliinin tarve.

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Jardiance-valmistetta ja hoidon aikana:

- jos sinulla on tyyppin 1 diabetes. Tässä yleensä nuorella iällä puhkeavassa diabetestyyppissä elimistö ei tuota yhtään insuliinia. Jardiance-valmistetta ei saa käyttää, jos sinulla on tyyppin 1 diabetes.
- jos sinulla on vakavia munuaisongelmia. Lääkäri voi rajoittaa annoksesi 10 mg:aan kerran vuorokaudessa tai määrätä sinulle jotakin toista lääkettä (ks. myös kohta 3, Miten Jardiance-valmistetta otetaan).
- jos sinulla on vakava maksasairaus. Lääkäri saattaa pyytää sinua ottamaan jotakin toista lääkettä.
- jos sinulla voi olla elimistön kuivumisen riski, esimerkiksi:
 - jos voit huonosti, sinulla on ripuli tai kuumetta, tai et pysty syömään tai juomaan
 - jos käytät lääkkeitä, jotka lisäävät virtsantuotantoa [diureetteja] tai laskevat verenpainetta
 - jos olet 75-vuotias tai vanhempi.Mahdolliset nestehukan oireet on lueteltu kohdan 4 alakohdassa ”elimistön kuivuminen”. Lääkäri voi pyytää sinua keskeyttämään Jardiance-valmisteen käytön siihen saakka kunnes toivot, jotta et menetä liikaa nestettä kehosta. Kysy lääkäriltä neuvoja elimistön kuivumisen välttämiseen.
- jos sinulla on vakava munuais- tai virtsatieinfektio, johon liittyy kuume. Lääkäri saattaa haluta sinun lopettavan Jardiance-valmisteen käytön, kunnes olet parantunut.

Kerro lääkärille heti, jos sinulla on kipua, aristusta, punoitusta tai turvotusta sukuelimissä tai sukuelinten ja peräaukon välisellä alueella ja tähän liittyy kuumetta tai yleistä huonovointisuutta. Nämä oireet voivat olla merkki harvinaisesta, mutta vakavasta tai jopa hengenvaarallisesta infektiosta, jota kutsutaan nimellä välilihan nekrotisoiva faskiitti tai Fournier'n gangreeni. Se tuhoaa kudosta ihon alla. Fournier'n gangreeni on hoidettava heti.

Jalkojen hoito

Kuten kaikkien diabetespotilaiden kohdalla, on tärkeää, että tarkastat jalkasi säännöllisesti ja noudatat niitä jalkojen hoitamista koskevia neuvoja, joita olet terveydenhuollon ammattilaiselta saanut.

Munuaisten toiminta

Munuaistesi toiminta pitää tarkistaa ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen ja hoidon aikana.

Virtsan glukoosipitoisuus

Tämän lääkkeen toimintatavan vuoksi virtsan glukoosimääritys on positiivinen lääkkeen käytön aikana.

Lapset ja nuoret

Jardiance-valmistetta ei suositella lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille, koska sitä ei ole tutkittu näillä potilailla.

Muut lääkevalmisteet ja Jardiance

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

On tärkeää kertoa lääkärille:

- Jos käytät lääkkeitä, jotka lisäävät virtsantuotantoa (diureetteja). Lääkäri saattaa kehottaa sinua lopettamaan Jardiance-valmisteen käytön. Mahdolliset liiallisen nestehukan oireet on lueteltu kohdassa 4.
- Jos käytät muita verensokeria alentavia lääkkeitä, kuten insuliinia tai sulfonyyliureaa. Lääkäri saattaa haluta pienentää näiden lääkkeiden annosta, jotta verensokeripitoisuutesi ei laske liian matalalle (hypoglykemia).
- Jos käytät litiumia, sillä Jardiance voi pienentää litiumin määrää veressä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Älä käytä Jardiance-valmistetta, jos olet raskaana. Ei tiedetä, haittaako Jardiance sikiötä. Älä käytä Jardiance-valmistetta, jos imetät. Ei tiedetä, erittykö Jardiance rintamaitoon.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Jardiance-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Käytettäessä tätä lääkevalmistetta yhdessä muiden, sulfonyyliureoiksi kutsuttujen lääkkeiden ja/tai insuliinin kanssa veren sokeripitoisuus voi laskea liian matalaksi (hypoglykemia). Tämä voi aiheuttaa oireina mm. vapinaa, hikoilua ja näkökyvyn muutoksia, ja voi siten vaikuttaa kykyysi ajaa ja käyttää koneita. Älä aja tai käytä mitään työkaluja tai koneita, jos sinua huimaa Jardiance-valmisteen ottamisen aikana.

Jardiance sisältää laktoosia.

Jardiance sisältää laktoosia (maitosokeria). Jos lääkäri on kertonut sinulle, että et siedä joitakin sokereita, käänny lääkärin puoleen ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Jardiance sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Jardiance-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Kuinka paljon lääkettä otetaan

- Jardiance-valmisteen suositeltu annos on yksi 10 mg:n tabletti kerran vuorokaudessa. Jos sinulla on tyypin 2 diabetes, lääkäri päättää, suurennetaanko annoksesi 25 mg:aan kerran vuorokaudessa, jos se on tarpeen verensokerin pitämiseksi hallinnassa.
- Lääkäri saattaa rajata annoksen 10 mg:aan kerran vuorokaudessa, jos sinulla on munuaisten toimintahäiriöitä.
- Lääkäri määrää sinulle sopivan annoksen. Älä muuta annosta, ellei lääkäri ole näin määrännyt.

Tämän lääkkeen ottaminen

- Niele tabletti kokonaisena veden kanssa.
- Voit ottaa tabletin ruoan kanssa tai ilman.
- Tabletti voidaan ottaa mihin aikaan tahansa päivästä. Yritä ottaa tabletti kuitenkin aina samaan aikaan joka päivä. Tämä auttaa sinua muistamaan tabletin oton.

Jos sinulla on tyypin 2 diabetes, lääkäri voi määrätä Jardiance-valmistetta yhdessä toisen diabeteslääkkeen kanssa. Muista ottaa kaikki lääkkeet lääkärin antaman ohjeen mukaan, jotta saat niistä terveytesi kannalta parhaan tuloksen.

Sopiva ruokavalio ja liikunta auttavat kehoasi käyttämään verensokerin paremmin. On tärkeää, että noudatat lääkärin suosittellemaa ruokavaliota ja liikuntaohjelmaa, kun käytät Jardiance-valmistetta.

Jos otat enemmän Jardiance-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän Jardiance-valmistetta kuin sinun pitäisi, käänny heti lääkärin puoleen tai mene heti sairaalaan. Ota lääkepakkaus mukaan.

Jos unohdat ottaa Jardiance-valmistetta

Jos unohdat ottaa tabletin, toimi sen mukaan, miten pitkä aika on seuraavan annoksen ottamiseen.

- Jos seuraavan annoksen ottamiseen on vähintään 12 tuntia, ota Jardiance-annos heti kun muistat. Ota sitten seuraava annos tavanomaiseen aikaan.
- Jos seuraavan annoksen ottamiseen on alle 12 tuntia, jätä unohtunut annos ottamatta. Ota sitten seuraava annos tavanomaiseen aikaan.
- Älä ota kaksinkertaista Jardiance-annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Jardiance-valmisteen käytön

Älä lopeta Jardiance-valmisteen ottamista keskustelematta ensin lääkärin kanssa. Jos sinulla on tyypin 2 diabetes, verensokeriarvosasi voi nousta, kun lopetat Jardiance-valmisteen käytön.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Ota heti yhteys lääkäriin tai lähimpään sairaalaan, jos sinulla ilmenee jokin näistä haittavaikutuksista:

Vaikea allerginen reaktio, esiintyvyys melko harvinainen (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta)

Mahdollisiin vaikean allergisen reaktion oireisiin voi sisältyä:

- mahdollisesti hengitys- tai nielemisvaikeuksiin johtavaa kasvojen, huulten, suun, kielen tai kurkun turpoamista.

Diabeettinen ketoasidoosi, esiintyvyys melko harvinainen (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta)

Nämä ovat diabeettisen ketoasidoosin oireita (ks. myös kohta 2, Varoitukset ja varotoimet):

- virtsan tai veren ketoainepitoisuuden kohoaminen
- nopea painonlasku
- pahanolon tunne tai pahoinvointi
- vatsakipu
- voimakas jano
- nopea ja syvä hengitys
- sekavuus
- epätavallinen uneliaisuus tai väsymys
- makealta tuoksuva hengitys, makea tai metallinen maku suussa tai muutos virtsan tai hien hajussa.

Tätä voi esiintyä veren glukoosipitoisuudesta huolimatta. Lääkäri saattaa päättää keskeyttää Jardiance-hoidon väliaikaisesti tai pysyvästi.

Käänny lääkärin puoleen mahdollisimman pian, jos huomaat seuraavia haittavaikutuksia:

Matala verensokeri (hypoglykemia), hyvin yleinen (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä)

Jos otat Jardiance-valmistetta jonkin muun verensokeria alentavan lääkkeen, kuten sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa, riskisi saada matala verensokeri on suurempi. Matalan verensokerin merkkejä saattavat olla mm:

- vapina, hikoilu, hyvin ahdistunut tai sekava olo, nopea syke
- liiallinen nälkä, päänsärky

Lääkärisi kertoo sinulle kuinka matalaa verensokeripitoisuutta hoidetaan ja mitä tulee tehdä, jos edellä mainittuja merkkejä ilmenee. Jos sinulla on matalan verensokerin oireita, syö glukoositabletteja, sokeripitoinen välipala tai juo hedelmämehua. Mittaa verensokerisi, jos mahdollista, ja lepää.

Virtsatieinfektio, yleinen (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)

Virtsatieinfektion merkkejä ovat:

- polttava tunne virtsatessa
- samean näköinen virtsa
- kipua lantiossa tai keskiselässä (kun munuaiset ovat tulehtuneet)

Voimakas virtsaamistarve tai usein toistuva virtsaaminen saattavat johtua Jardiance-valmisteen toimintatavasta. Nämä oireet voivat olla myös virtsatieinfektion oireita. Jos havaitset näiden oireiden lisääntyvän, sinun tulee myös käännyä lääkärin puoleen.

Elimistön kuivuminen, hyvin yleinen (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä)

Elimistön kuivumiseen ei liity erityisiä oireita, mutta niitä voivat olla mm:

- epätavallinen jano
- huimaus tai heitehuimaus seistessä
- pyörtyminen tai tajunnan menetys

Muita haittavaikutuksia Jardiance-valmistetta käytettäessä:

Yleinen

- sukuelinten hiivainfektio (sammias)
- virtsamäärän lisääntyminen tai tihentynyt virtsaamistarve
- kutina
- ihottuma tai punoittava iho, joka voi olla kutiseva ja siinä voi olla koholla olevia näppyjä, ihosta voi tihkua nestettä tai siinä voi olla rakkuloita
- jano
- verikokeissa saattaa näkyä nousua veren rasvapitoisuuksissa (kolesterolissa)
- ummetus

Melko harvinainen

- nokkosihottuma
- ponnistaminen tai kipu virtsarakon tyhjentäessä
- verikokeissa saattaa näkyä munuaisten toimintaan liittyvää laskua (kreatiniini tai urea)
- verikokeissa saattaa näkyä veren punasolun määrän (hematokriitin) kohoamista

Harvinainen

- välilihan nekrotisoiva faskiitti tai Fournier'n gangreeni, vakava sukuelinten tai sukuelinten ja peräaukon välisen alueen pehmytkudosinfektio

Hyvin harvinainen

- munuaistulehdus (tubulointerstiaalinen nefriitti)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Jardiance-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksessa ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat että pakkaus on vaurioitunut tai näyttää avatulta.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Jardiance sisältää

- Vaikuttava aine on empagliflotsiini.
 - Yksi tabletti sisältää 10 mg tai 25 mg empagliflotsiinia.
- Muut aineet ovat:
 - tablettiydin: laktoosimonohydraatti (ks. kohdan 2 lopusta ”Jardiance sisältää laktoosia”), mikrokiteinen selluloosa, hydroksipropyyliselluloosa, kroskarmelloosinatrium (ks. kohdan 2 lopusta ”Jardiance sisältää natriumia”), kolloidinen vedetön piidioksidi, magnesiumstearaatti
 - kalvopäällyste: hypromelloosi, titaanidioksidi (E171), talkki, makrogoli (400), keltainen rautaoksidi (E172)

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Jardiance 10 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat pyöreitä, vaaleankeltaisia, kaksoiskuperia ja viistoreunaisia. Toisella puolella on merkintä ”S10” ja toisella puolella Boehringer Ingelheimin logo. Tablettien halkaisija on 9,1 mm.

Jardiance 25 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat soikeita, vaaleankeltaisia ja kaksoiskuperia. Toisella puolella on merkintä ”S25” ja toisella puolella Boehringer Ingelheimin logo. Tabletti on 11,1 mm pitkä ja 5,6 mm leveä.

Jardiance-tabletteja on saatavana yksittäispakatuissa perforoiduissa PVC/alumiini läpipainopakkausissa. Kotelot sisältävät 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 ja 100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä maassasi.

Myyntiluvan haltija

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

Valmistaja

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

Boehringer Ingelheim Hellas Single Member S.A.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 19441
Kreikka

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 – 61
59320 Ennigerloh
Saksa

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paris
Ranska

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 5 2595942

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel.: +36 1 299 89 00

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

Polska

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

Portugal

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala București
Tel: +40 21 302 28 00

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: +353 1 661 4377

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: +39 055 42571

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: +353 1 661 4377

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.